



PENGARUH GEL GETAH BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PADA PROSES PENYEMBUHAN ULSER TRAUMATIK MUKOSA LABIAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Sarjana

Oleh :

RUBAIKAH

NIM : 145070407111014

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

PENGARUH GEL GETAH BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PADA PROSES PENYEMBUHAN ULSER TRAUMATIK MUKOSA LABIAL TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Oleh:

Rubaikah

NIM: 145070407111014

Telah diujikan didepan Majelis Penguji pada tanggal 21 Desember 2018 dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh Gelar

Sarjana dalam bidang kedokteran gigi

Menyetujui,

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing III

Dr. Drg. Nur Permatasari, MS

drg. Miftakhul Cahyati, Sp.PM

NIP. 196010051991032001

NIP.197708032010122001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya

drg. Yuliana Ratna Kumala, Sp.KG

NIP. 198004092008122004

DAFTAR ISI

COVER	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Keilmuan	6
1.4.2 Manfaat Aplikatif	6

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulser Traumatik	7
2.1.1 Etiologi Ulser Traumatik	7
2.1.2 Gambaran Klinis Ulser Traumatik	10
2.1.3 Histopatologi	11

2.1.4 Terapi dan Penatalaksanaan.....	12
2.2 Proses Penyembuhan Ulser Traumatik	14
2.2.1 Fase Inflamasi	15
2.2.2 Fase Proliferasi	17
2.2.3 Fase Maturasi.....	19
2.3 Sel Neutrofil.....	21
2.3.1 Definisi sel Neutrofil	21
2.4 Nangka	23
2.4.1 Morfologi Tanaman Nangka.....	23
2.4.2 Kandungan Kimia	25
2.4.3 Flavonoid	27
2.5 Gel.....	29
2.6 Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	31
2.6.1 Definisi	31
2.6.2 Klasifikasi	32
2.6.3 Karakteristik	32

BAB III. KERANGKA KONSEP dan HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep.....	35
3.2 Hipotesis Penelitian	37

BAB IV. METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian	39
4.2 Sampel Penelitian.....	39
4.2.1 Pemilihan Binatang Coba dan Teknik Randomisasi	39
4.2.1.1 Kriteria Inklusi	39

4.2.1.2 Kriteria Eksklusi	40
4.2.2 Estimasi Jumlah Pengulangan	40
4.3 Variabel Penelitian.....	41
4.3.1 Variabel Bebas.....	41
4.3.2 Variabel Terikat	41
4.3.3 Variabel Terkendali	41
4.4 Tempat dan waktu Penelitian	42
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	42
4.5.1 Pemeliharaan Hewan Coba.....	42
4.5.2 Pembuatan Gel Buah Nangka (<i>Artocarpus Heterophyllus</i>)	42
4.5.3 Perlakuan Hewan Coba.....	43
4.5.4 Pemeriksaan Histologi	43
4.6 Definisi Operasional	43
4.6.1 Gel Getah Buah Nangka	43
4.6.2 Ulser Traumatik.....	44
4.6.3 Jumlah sel Neutrofil.....	45
4.7 Prosedur Penelitian	45
4.7.1 Persiapan Hewan Coba	45
4.7.2 Pemeliharaan Hewan Coba.....	45
4.7.3 Pengambilan Getah Buah Nangka	46
4.7.4 Pembuatan Gel Tropikal	46
4.7.5 Pembuatan Ulser Traumatik	49
4.7.6 Pemberian Gel Getah Nangka.....	49
4.7.7 Pembedahan Hewan Coba	50
4.7.8 Prosedur Pembuatan Preparat	50

4.7.9 Pengamatan Sediaan Histologi Mukosa Labial Rahang Bawah <i>Rattus novегicus</i>	51
4.8 Analisis Data.....	52
4.9 Skema Prosedur Penelitian.....	54
4.9.1 Skema Prosedur Penelitian	54
4.9.2 Uji Efektivitas Gel Getah Buah Nangka 0.5%, 1% dan 2%	55

BAB V. HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA

5.1 Hasil Penelitian.....	57
5.2 Analisis Data	62
5.2.1 Uji Normalitas Data	63
5.2.2 Uji Homogenitas Ragam	63
5.2.3 Uji <i>One Way</i> ANOVA	64
5.2.4 Uji <i>Post Hoc</i> (LSD)	65
5.2.5 Uji Korelasi Pearson	66
5.2.6 Uji Korelasi Regresi	67
5.2.7 Uji <i>T Test</i>	68

BAB VI. PEMBAHASAN 71

BAB VII. PENUTUP

7.1 Kesimpulan	77
7.2 Saran	78

DAFTAR PUSTAKA 79

LAMPIRAN 91



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Gambaran Klinis Ulser Traumatik.....	10
Gambar 2.2 Gambaran Histologi Ulser	12
Gambar 2.3 Sel neutrofil dengan perwarnaan HE perbesaran 40x menggunakan mikroskop digital fluorescence	21
Gambar 2.4 Buah nangka pada pabrik keripik UD. Putra Fajar Malang	24
Gambar 5.1 Sel neutrofil pada hari ke-3 dengan pengecatan HE dan diamati menggunakan mikroskop melalui <i>software viewer</i> gambar dengan perbesaran mikroskop 400x (a) kelompok kontrol (b) kelompok perlakuan 1 (c) kelompok perlakuan 2 (d) kelompok perlakuan 3	60
Gambar 5.2 Sel neutrofil pada hari ke-7 dengan pengecatan HE dan diamati menggunakan mikroskop melalui <i>software viewer</i> gambar dengan perbesaran mikroskop 400x (a) kelompok kontrol (b) kelompok perlakuan 1 (c) kelompok perlakuan 2 (d) kelompok perlakuan 3	61
Gambar 5.3 Grafik Hasil Perhitungan Rerata Jumlah Neutrofil Masing-masing kelompok pada hari ke-3 dan hari ke-7	62

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan gizi buah nangka	26
Tabel 4.1 Formulasi Sediaan Gel Getah Buah Nangka	47
Tabel 5.1 Hasil pengujian gel	57



DAFTAR SINGKATAN

PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
PEG	: <i>Polietilena Glikol</i>
C5a	: <i>Complement 5a</i>
TGF- β	: <i>transforming growth factor- β</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Vector</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
TSP-1	: <i>Trombospondin-1</i>
HE	: <i>Hematoxilin Eosin</i>
TEA	: <i>Trietanolamin</i>
HPMC	: <i>Hydroxypropyl Methylcellulose</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu kelainan di dalam rongga mulut yang banyak dikeluhkan masyarakat adalah adanya ulser traumatik di rongga mulut dan sering kali terasa nyeri. Ulser adalah suatu kerusakan lapisan epitel yang ditutupi oleh gumpalan fibrin, dengan warna kuning keputihan dan berbatas jelas (Greenberg *et al.*, 2008) Angka kejadian ulser di dunia mencapai 5% sampai 66% dengan rata-rata 20% (Field, 2003). Prevalensi ulser traumatik pada mukosa rongga mulut cukup tinggi yaitu sekitar 83,6%. Trauma bisa dikarenakan trauma kimia, listrik, mekanik dan termal. Ulser traumatikus sering terjadi akibat tidak sengaja tergigit atau trauma akibat gigi palsu. Pada keadaan tertentu ulser dapat juga disebabkan oleh kebiasaan buruk dan patologis (Hidayat, 2013). Kebanyakan orang sering mengabaikan terjadinya ulser traumatikus, padahal ulser traumatikus yang berkepanjangan atau resistensi dan tidak kunjung sembuh atau luka yang kurang baik penyembuhannya dapat menjadi ulser traumatikus kronis (Arvian, 2014).

Inflamasi (radang) adalah suatu langkah pertama untuk menghancurkan benda asing dan mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh atau jaringan yang rusak tersebut (Baratawidjaja, 2008). Pada saat terjadi inflamasi menyebabkan lepasnya mediator inflamasi seperti histamine dan

prostaglandin yang menimbulkan reaksi berupa rasa nyeri yang dirasakan pada saat terjadi radang dikarenakan tertekannya ujung saraf akibat pembengkakan yang terjadi di lokasi cedera. pembengkakan di daerah lesi dikarenakan terjadi peningkatan permeabilitas kapiler darah sehingga cairan dalam pembuluh darah masuk ke jaringan diikuti oleh komponen sel lainnya salah satunya adalah sel neutrofil. Neutrofil berhubungan dengan pertahanan tubuh terhadap bakteri dan proses peradangan kecil lainnya, serta menjadi sel yang pertama hadir ketika terjadi inflamasi di suatu tempat (Guyton, 2007). Sel ini bermigrasi pada daerah yang terkena injuri atau jejas dengan tugasnya yaitu memfagosit bakteri (Ratna,2008). Sehingga perlu menghambat prostaglandin yang menyebabkan berkurangnya vasodilatasi pembuluh darah tanpa menurunkan aktivasi dari sel neutrofil.

Sampai saat ini prinsip dasar terapi ulser traumatik adalah menghilangkan penyebab dan mempercepat proses penyembuhan. Umumnya ulser traumatik dapat sembuh dalam jangka waktu 7 hingga 10 hari (Regezi, 2008). Penurunan jumlah sel neutrofil menandakan bahwa penyembuhan masuk ke tahap berikutnya, sehingga dapat mempercepat proses inflamasi.

Ulser traumatikus perlu dilakukan perawatan untuk mengurangi rasa sakit, mempersingkat perkembangan lesi, mengurangi jumlah dan berkembangnya ukuran ulser, serta mencegah timbulnya lesi baru. Vitamin, obat kumur antiseptik

dan steroid topikal, merupakan berbagai obat-obatan yang dianjurkan untuk mengobati ulser traumatikus. Menurut Gupta dkk. (2012) obat yang paling banyak digunakan untuk mengobati ulser traumatikus adalah steroid topikal. Kortikosteroid yang paling umum digunakan adalah *Triamnicolone Acetonide 0,1%* dan berfungsi sebagai anti inflamasi sehingga dapat mempercepat penyembuhan ulser. Namun pemakaian Triamcinolone acetonide 0,1% memiliki kontraindikasi terhadap adanya kondisi infeksi jamur, virus, atau bakteri pada mulut dan tenggorokan (Skidmore-Roth, 2014)

Untuk mengatasi hal tersebut memerlukan alternatif pengobatan dengan menggunakan bahan yang alami. Bangsa Indonesia telah lama mengenal dan menggunakan tanaman berkhasiat obat sebagai salah satu upaya dalam upaya peningkatan kesehatan (promotif), pemulihan kesehatan (rehabilitatif), pencegahan penyakit (preventif) dan penyembuhan (kuratif) (Grace, 2012). Salah satu tanaman yang memiliki efektivitas untuk membantu dalam proses inflamasi adalah tanaman buah nangka. Buah ini sangat dikenal hampir di seluruh penduduk belahan bumi karena beberapa bagian tanamannya dapat bermanfaat seperti buah, biji dan getahnya. Terlebih pemanfaatan buah nangka dalam industri makanan seperti keripik nangka menghasilkan limbah tak terpakai, salah satunya adalah getah yang masih jarang digunakan.

Getah nangka juga mengandung antioksidan dan memiliki vitamin C, flavonoid, kalium, magnesium dan serat (Babitha dan lain-lain 2004). flavonoid telah dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk anti alergi, antiinflamasi, antivirus, antiproliferatif, dan kegiatan anti kanker (Ren, dkk. 2003). Flavonoid telah menerima banyak perhatian karena efek menguntungkan mereka mempunyai sifat sebagai antioksidan sehingga dapat melindungi kerusakan sel-sel dari radikal bebas. (Fitranto, 2017). flavonoid bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase pada reaksi kaskade inflamasi yang mengakibatkan produksi prostaglandin berkurang. Penekanan prostaglandin sebagai mediator inflamasi dapat menyebabkan berkurangnya nyeri dan pembengkakan, mengurangi terjadinya vasodilatasi pembuluh darah dan aliran darah lokal (Pratiwi, 2010). Diperkirakan bahwa pemberian getah buah nangka pada ulser traumatikus dapat menurunkan jumlah sel radang yang merupakan komponen dari sel-sel inflamatori.

Berdasarkan data di atas, penulis ingin meneliti lebih lanjut mengenai pengaruh gel getah buah nangka (*Artocarpusheterophylus*) dengan acuan dosis dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh siswanto (2015) yang mengatakan dosis 1% efektif sebagai anti jerawat secara in vivo, sehingga pada penelitian ini menggunakan dosis 0,5%, 1%,2% untuk mengetahui pengaruh gel getah nangka terhadap

penurunan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka permasalahan yang muncul adalah :

Apakah gel getah buah nangka(*Artocarpus heterophyllus*) berpengaruh terhadap penurunan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh gel getah buah nangka(*Artocarpus heterophyllus*) terhadap penurunan sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung dan membandingkan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) setelah diaplikasikan basis gel tanpa getah buah nangka pada hari ke-3 dan hari ke-7.
2. Menghitung dan membandingkan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatikus mukosa tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diaplikasikan gel

getah nangka dengan dosis 0,5%, 1%, dan 2% pada hari ke 3 dan hari ke 7.

3. Mengetahui hubungan antar dosis gel getah nangka terhadap pengaruh penurunan jumlah sel radang hari ke 3 dan hari ke 7.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan

Dapat digunakan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu kedokteran gigi dalam pemanfaatan getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya tentang penyembuhan ulser.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

Dapat dijadikan sebagai pertimbangan untuk menciptakan suatu inovasi baru dalam pemanfaatan gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) untuk penyembuhan ulser.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulser Traumatik

Ulser adalah suatu defek pada jaringan epitel berupa lesi cekung berbatas jelas yang telah kehilangan lapisan epidermis (Greenberg dan Glick, 2003). Ulser adalah suatu luka terbuka dari kuli atau jaringan muka yang memperlihatkan disintegritas dan nekrosis jaringan sedikit demi sedikit. Ulser meluas melewati lapisan basal dari epitel dan ke dalam demisnya, penyembuhannya diikuti dengan pembentukan jaringan parut (Langlais, 2000)

Ulser traumatik biasanya terasa sakit dan lesinya berupa ulser tunggal berbatas eritema dengan dasar yang dilapisi pseudomembran. Menurut Mosby's Dental Dictionary (2008), *Traumatic ulcer* adalah bentukan lesi ulseratif yang disebabkan oleh adanya trauma. *Traumatic ulcer* dapat terjadi pada semua usia dan pada kedua jenis kelamin. Lokasinya biasanya pada mukosa pipi, mukosa bibir, palatum, dan tepi perifer lidah.

2.1.1 Etiologi Ulser Traumatik

Trauma biasanya terjadi karena disebabkan secara mekanis, seperti kontak dengan makanan atau benda asing yang tajam, tidak sengaja tergigit saat pengunyahan, penyikatan gigi yang terlalu besemangat, tambalan kasar,

penempatan gigi tiruan serta instrumen dental (Laskaris, 2006; Neville et al.,2002)

Salah satu penyebab mekanik dari traumatik ulser adalah penempatan gigi tiruan baru. Traumatik ulser terjadi satu sampai tiga hari setelah insersi gigi tiruan. Penyebab langsung biasanya dikarenakan sayap perluasan landasan yang berlebihan atau oklusi tidak seimbang. Kondisi menahan resistensi mukosa dari iritasi mekanik ini dapat dipredisposisi oleh seperti diabetes melitus, defisiensi malnutrisi, radioterapi atau xerostomia (Rajendra & sundaram, 2012)

Contoh lainnya traumatik ulser yang disebabkan secara mekanis adalah penggunaan *cotton roll* yang merupakan instrumen dental.Traumatik ulser terjadi saat *cotton roll* kering ditempatkan dokter gigi dan diambil secara kasar, sehingga mukosa yang dibawahnya ikut terangkat (Rajendra & sundaram, 2012)

Trauma ulser yang disebabkan penyikatan gigi terlalu bersemangat biasanya terjadi pada attached gingiva pada regio gigi kaninus dan premolar maksila. Ulser trauma ini dapat salah menjadi lesi infeksi jika tidak memperhatikan riwayat sebelumnya dengan benar. Selain adanya trauma ulser , juga dapat terlihat dengan adanya resesi gingiva, dan *clefting* pada margin gingiva (Rajendra & sundaram, 2012)

Trauma juga bisa terjadi dikarenakan trauma termal, listrik ataupun kimia. Kontak luka bakar memerlukan area perantara yang baik dan melibatkan arus listrik melewati tubuh

dari titik kontak ke area perantara. Kebanyakan listrik penyebab traumatik ulser pada rongga mulut adalah tipe busur dan air liur bertindak sebagai mediator medium dan listrik busur mengalir dari sumber listrik ke mulut. Sebagian besar kasus terjadi akibat pada wanita yang mengunyah atau menggigit akhiran kabel (Neville et al., 2002)

Pada ulser traumatik diakibatkan oleh termal dalam rongga mulut timbul dari konsumsi makanan atau minuman panas. *Oven / microwave* dikaitkan dengan peningkatan frekuensi termal pada traumatik ulser karena kemampuannya untuk menghasilkan makanan yang dingin di luar tetapi sangat panas di dalam (Neville et al., 2002)

Ulser traumatik dapat disebabkan oleh gigi yang patah atau tajam, tambalan yang kurang baik, iritasi gigi tiruan, iritasi kawat orthodontik, dan adanya kemungkinan luka yang diakibatkan oleh diri sendiri (tergigit ketika makan, kebiasaan menggigit bibir). Ulser ini dapat terjadi pada berbagai tingkatan usia dan jenis kelamin (Gandolfo, 2006; Langlais, 2000).

Menurut Houston (2009), ulser traumatik yang disebabkan trauma kimia adalah penggunaan zat kimia aspirin, hydrogen peroksida, silver nitrat, dan fenol didalam rongga mulut sehingga dapat merusak berbagai daerah pada membran mukosa.

2.1.2 Gambaran Klinis Ulser Traumatik

Gambar 2.1. Gambaran klinis ulser traumatik mukosa bibir bawah



Sumber : Scully,2008

Gambaran klinis dari *ulser traumatik* bervariasi dalam ukuran dan bentuknya sesuai dengan penyebabnya. Biasanya *traumatic ulcer* mempunyai gambaran khas berupa ulser tunggal dengan batas yang tidak teratur, tampak sedikit cekung tidak ada indurasi, jika dipalpasi terasa lunak dan sakit. Pada bagian tengah ulser biasanya berwarna kuning-kekuningan, dengan batas yang tegas dan adanya membrane fibrino purulen. Sedangkan di perifer lesi pada awalnya terdapat daerah eritematous, kemudian perlahan-lahan warnanya menjadi lebih muda karena proses keratinisasi (Field, 2003).

Rasa sakit pada ulser biasanya timbul terutama saat memakan makanan yang panas, pedas, atau asin. Mukosa yang rusak karena bahan kimia, seperti terasa *burn sensation* oleh aspirin, lapisan epitel mukosanya menjadi nekrosis dengan gambaran plak berwarna putih. Kemudian epitel yang mengalami nekrosis ini mengelupas dan meninggalkan daerah ulserasi. Oleh sebab itu ulser traumatik yang disebabkan oleh bahan kimia bentuk lesinya memiliki batas yang tidak jelas (Langlais dan Miller, 2000).

Lokasi, ukuran, dan bentuk lesi tergantung trauma yang menjadi penyebab. Secara simtomatik, gambaran yang paling sering berupa ulser tunggal dan sakit dengan permukaan lesi halus, berwarna putih kekuningan atau merah, dengan tepi eritem tipis. Ulser biasanya lunak pada palpasi, dan sembuh tanpa bekas dalam 6-10 hari, secara spontan atau setelah menghilangkan penyebab. (Laskaris, 2006)

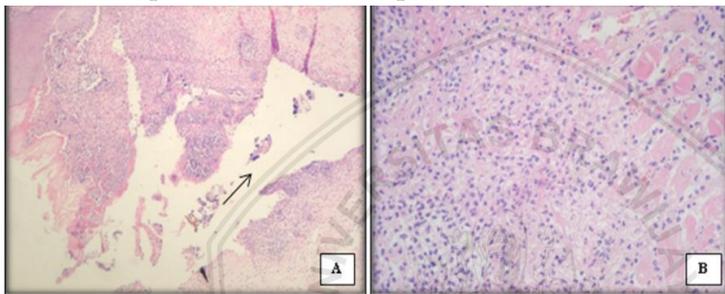
2.1.3 Histopatologi

Secara histopatologi, epitelium dapat memperlihatkan hiperkeratosis. Pada jaringan ikat di bawahnya terdapat jaringan granulasi dengan infiltrasi neutrofil, limfosit, histiosit, dan kadang sel plasma. Lesi ini akan sembuh alam beberapa minggu setelah stimulus dihilangkan. Ulser kecil tidak akan meninggalkan bekas (Saraf, 2006).

Pada gambaran mikroskopik, daerah permukaan ulserasi ditutupi oleh membran fibrinopurulen yang terdiri dari sel inflamasi akut dengan fibrin. Epitel skuamosa bertingkat

dari permukaan yang berdekatan dapat hiperplastik dan menunjukkan daerah atipia skuamosa reaktif. Dasar ulser terdiri dari proliferasi jaringan granulasi dengan daerah edema dan infiltrasi sel inflamasi akut dan kronis (Houston, 2009).

Gambar 2.2. Gambaran Histologi Ulser Traumatik dengan pewarnaan HE menggunakan mikroskop optik (A) perbesaran 200x (B) perbesaran 400x



Sumber : Galyleia *et al.*, 2011

2.1.4 Terapi dan Penatalaksanaan

Ulser traumatik dapat dihilangkan dengan menghilangkan penyebab atau dengan steroid topikal untuk jangka waktu yang pendek (Laskaris, 2006). Lesi kecil dan tidak ekstensif akan hilang dengan sendirinya setelah penyebab trauma dihilangkan dan kebersihan mulut tetap terjaga. Untuk menjaga kebersihan rongga mulut, dianjurkan untuk menggunakan antiseptik seperti obat kumur.

Lesi yang luas harus diperhatikan proses penyembuhannya karena lebih rentan meninggalkan bekas luka. Lesi yang tidak mengalami perubahan ke arah sembuh

dianjurkan untuk dilakukan biopsi dan pemeriksaan lebih lanjut (Jordan, 2004).

Untuk mempercepat proses penyembuhan, dapat diberikan *covering agent* pada permukaan ulkus, seperti aliclair pada permukaan ulkus. Aloclair mengandung air, maltodextrin, proylene glycol, polyvinylpyrrolidone (PVP), ekstrak aloe vera, kalium sorbate, natrium benzoate, hydroxythylcellulose, PEG 40, hydrogenated glycyrrhetic acid (MIMS, 2009). Kandungan PVP akan membentuk lapisan protektif tipis di atas ulkus yang akan menutupi dan melindungi akhira saraf yang terbuka sehingga mengurangi rasa nyeri dan mencegah iritasi pada ulkus. Ekstrak aloe vera mengandung kompleks polisakarida dan gliberillin. Polisakarida berkaitan dengan reseptor permukaan sel fibroblast untuk memperbaiki jaringan yang rusak, menstimulasi dan mengaktifasi pertumbuhan fibroblast, sedangkan gliberillin mempercepat penyembuhan ulkus dengan cara menstimulasi replikasi sel (Plasket, 2008).

Pilihan terapi lain pada ulser traumatik adalah pemberian *triamcinolone acetone in orabase* (lebih dikenal dengan istilah kenalog *orabase*) yaitu kortikosteroid sintetik yang secara umum mempunyai efek anti inflamasi, anti gatal, dan anti alergi. Istilah *orabase* menunjukkan bahwa obat ini diaplikasikan ke dalam mulut. Fungsi utama kenalog adalah untuk mengobati nyeri, bengkak, peradangan, dan luka pada mulut atau gusi. Pemberian kenalog *in orabase* diharapkan

proses penyembuhan berlangsung lebih cepat. Kontraindikasi penggunaan kenalog *in orabase* adalah pada pasien dengan riwayat hipersensitif terhadap *triamcinolone acetonida* atau kortikosteroid lainnya dan pasien yang menderita infeksi virus, bakteri, dan jamur di mulut atau tenggorokan (Paisal, 2014).

2.2 Proses Penyembuhan Ulser Traumatik

Ada tiga fase dalam proses penyembuhan luka, dimana ketiganya saling tumpang tindih, yaitu fase inflamasi, proliferasi dan *remodeling* (Lorenz, Longaker, 2006). Pada setiap fase penyembuhan tersebut terdapat satu jenis sel khusus yang mendominasi. Fase awal yakni fase inflamasi dimulai segera setelah terjadinya suatu cedera, dengan tujuan untuk menyingkirkan jaringan mati dan mencegah infeksi. Fase proliferasi berlangsung kemudian, di mana akan terjadi keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan. Fase yang paling akhir merupakan fase terpanjang dan hingga saat ini merupakan fase yang paling sedikit dipahami, yaitu fase *remodeling* yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural dari luka (Gurtner, 2007).

Pembagian fase penyembuhan luka pada respon normal mamalia yang mengalami defek akibat kerusakan integritas kulit yang terjadi adalah fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi.

2.2.1 Fase inflamasi (*lag phase*)

Pada fase inflamasi terjadi proses hemostasis yang cepat dan dimulainya suatu siklus regenerasi jaringan (Lorenz, Longaker, 2006). Fase inflamasi dimulai segera setelah cedera sampai hari ke-5 pasca cedera. Tujuan utama fase ini adalah hemostasis, hilangnya jaringan yang mati dan pencegahan kolonisasi maupun infeksi oleh agen mikrobial patogen (Gurtner, 2007).

Komponen jaringan yang mengalami cedera, meliputi *fibrillar collagen* dan *tissue factor*, akan mengaktivasi jalur koagulasi ekstrinsik dan mencegah perdarahan lebih lanjut pada fase ini. Pembuluh darah yang cedera mengakibatkan termobilisasinya berbagai elemen darah ke lokasi luka. Agregasi platelet akan membentuk plak pada pembuluh darah yang cedera. Selama proses ini berlangsung, platelet akan mengalami degranulasi dan melepaskan beberapa *growth factor*, seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). Hasil akhir kaskade koagulasi jalur intrinsik dan ekstrinsik adalah konversi fibrinogen menjadi fibrin (Gurtner, 2007). Berbagai mediator inflamasi yakni prostaglandin, *interleukin-1* (IL-1), *tumor necrotizing factor* (TNF), C5a, TGF- β dan produk degradasi bakteri seperti lipopolisakarida (LPS) akan menarik sel netrofil sehingga menginfiltrasi matriks fibrin dan mengisi kavitas luka. Migrasi netrofil ke luka juga dimungkinkan karena peningkatan permeabilitas kapiler akibat terlepasnya serotonin

dan histamin oleh *mast cell* dan jaringan ikat. Neutrofil pada umumnya akan ditemukan pada 2 hari pertama dan berperan penting untuk memfagositosis jaringan mati dan mencegah infeksi. Keberadaan netrofil yang berkepanjangan merupakan penyebab utama terjadinya konversi dari luka akut menjadi luka kronis yang tak kunjung sembuh (Regan, Barbul, 1994; Gurtner, 2007).

Makrofag juga akan mengikuti netrofil menuju luka setelah 48-72 jam dan menjadi sel predominan setelah hari ke-3 pasca cedera. Debris dan bakteri akan difagositosis oleh makrofag. Makrofag juga berperan utama memproduksi berbagai *growth factor* yang dibutuhkan dalam produksi matriks ekstraseluler oleh fibroblas dan pembentukan neovaskularisasi. Keberadaan makrofag oleh karenanya sangat penting dalam fase penyembuhan ini (Gurtner, 2007). Limfosit dan *mast cell* merupakan sel terakhir yang bergerak menuju luka dan dapat ditemukan pada hari ke-5 sampai ke-7 pasca cedera. Peran keduanya masih belum jelas hingga saat ini (Gurtner, 2007).

Fase ini disebut juga *lag phase* atau fase lamban karena reaksi pembentukan kolagen baru sedikit, belum ada *tensile strength*, di mana pertautan luka hanya dipertahankan oleh fibrin dan fibronektin (Regan, Barbul, 1994). Sel punca mesenkim akan bermigrasi ke luka, membentuk sel baru untuk regenerasi jaringan baik tulang, kartilago, jaringan fibrosa, pembuluh darah, maupun jaringan lain. Fibroblas akan

bermigrasi ke luka dan mulai berproliferasi menghasilkan matriks ekstraseluler. Sel endotel pembuluh darah di daerah sekitar luka akan berproliferasi membentuk kapiler baru untuk mencapai daerah luka. Ini akan menandai dimulainya proses angiogenesis. Pada akhir fase inflamasi, mulai terbentuk jaringan granulasi yang berwarna kemerahan, lunak dan granuler. Jaringan granulasi adalah suatu jaringan kaya vaskuler, berumur pendek, kaya fibroblas, kapiler dan sel radang tetapi tidak mengandung ujung saraf (Anderson, 2000).

2.2.2 Fase proliferasi (fibroplasi, regenerasi)

Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-4 hingga hari ke-21 pasca cedera. Keratinosit yang berada pada tepi luka sesungguhnya telah mulai bekerja beberapa jam pasca cedera, menginduksi terjadinya reepitelialisasi. Pada fase ini matriks fibrin yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara gradual digantikan oleh jaringan granulasi yang tersusun dari kumpulan fibroblas, makrofag dan sel endotel yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular (Gurtner, 2007).

Faktor setempat seperti *growth factor*, sitokin, hormon, nutrisi, pH dan tekanan oksigen sekitar menjadi perantara dalam proses diferensiasi sel punca (Anderson, 2000). Regresi jaringan desmosom antar keratinosit mengakibatkan terlepasnya keratinosit untuk bermigrasi ke daerah luka. Keratinosit juga bermigrasi secara aktif karena terbentuknya filamen aktin di dalam sitoplasma keratinosit. Keratinosit

bermigrasi akibat interaksinya dengan protein sekretori seperti fibronektin, vitronektin dan kolagen tipe I melalui perantara integrin spesifik di antara matriks temporer. Matriks temporer ini akan digantikan secara bertahap oleh jaringan granulasi yang kaya akan fibroblas, makrofag dan sel endotel. Sel tersebut akan membentuk matriks ekstraseluler dan pembuluh darah baru. Jaringan granulasi umumnya mulai dibentuk pada hari ke-4 setelah cedera (Lorenz, Longaker, 2006).

Fibroblas merupakan sel utama selama fase ini dimana ia menyediakan kerangka untuk migrasi keratinosit. Makrofag juga akan menghasilkan *growth factor* seperti PDGF dan TGF- β yang akan menginduksi fibroblas untuk berproliferasi, migrasi dan membentuk matriks ekstraseluler. Matriks temporer ini secara bertahap akan digantikan oleh kolagen tipe III. Sel endotel akan membentuk pembuluh darah baru dengan bantuan protein sekretori VEGF, FGF dan TSP-1. Pembentukan pembuluh darah baru dan jaringan granulasi merupakan tanda penting fase proliferasi karena ketiadaannya pembuluh darah baru dan atau jaringan granulasi merupakan tanda dari gangguan penyembuhan luka. Setelah kolagen mulai menggantikan matriks temporer, fase proliferasi mulai berhenti dan fase *remodeling* mulai berjalan (Gurtner, 2007). Faktor proangiogenik yang diproduksi makrofag seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblas growth factor* (FGF)-2, *angiopoietin-1* dan *thrombospondin* akan menstimulasi sel endotel membentuk neovaskular melalui

proses angiogenesis. Hal yang menarik dari fase proliferasi ini adalah bahwa pada suatu titik tertentu, seluruh proses yang telah dijabarkan di atas harus dihentikan. Fibroblas akan segera menghilang segera setelah matriks kolagen mengisi kavitas luka dan pembentukan neovaskular akan menurun melalui proses apoptosis. Kegagalan regulasi pada tahap inilah yang hingga saat ini dianggap sebagai penyebab terjadinya kelainan fibrosis seperti jaringan parut hipertrofik (Gurtner, 2007).

2.2.3 Fase maturasi (*remodeling*)

Fase ketiga dan terakhir adalah fase *remodeling*. Selama fase ini jaringan baru yang terbentuk akan disusun sedemikian rupa seperti jaringan asalnya. Fase maturasi ini berlangsung mulai hari ke-21 hingga sekitar 1 tahun. Fase ini segera dimulai segera setelah kavitas luka terisi oleh jaringan granulasi dan proses reepitelialisasi usai. Perubahan yang terjadi adalah penurunan kepadatan sel dan vaskularisasi, pembuangan matriks temporer yang berlebihan dan penataan serat kolagen sepanjang garis luka untuk meningkatkan kekuatan jaringan baru. Fase akhir penyembuhan luka ini dapat berlangsung selama bertahun-tahun (Gurtner, 2007).

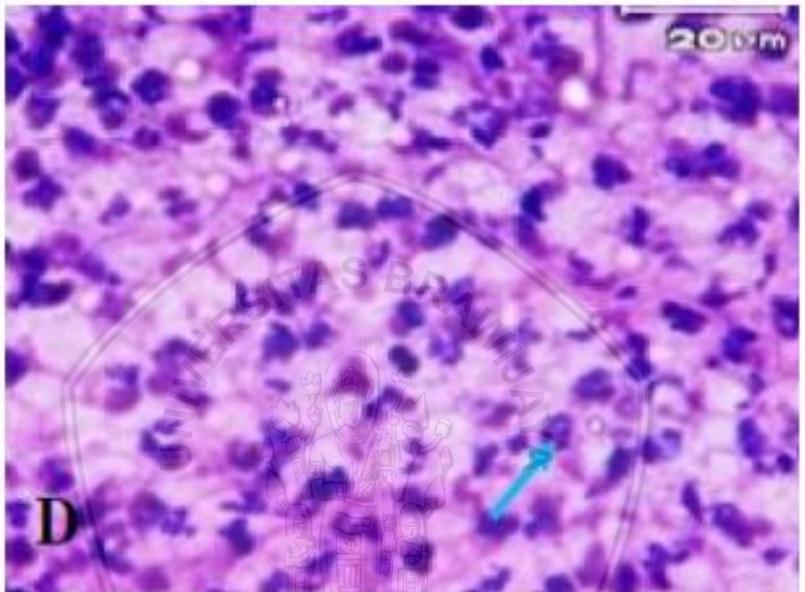
Kontraksi dari luka dan *remodeling* kolagen terjadi pada fase ini. Kontraksi luka terjadi akibat aktivitas miofibroblas, yakni fibroblas yang mengandung komponen mikrofilamen aktin intraselular. Kolagen tipe III pada fase ini secara gradual digantikan oleh kolagen tipe I dengan bantuan

matrix metalloproteinase (MMP) yang disekresi oleh fibroblas, makrofag dan sel endotel. Sekitar 80% kolagen pada kulit adalah kolagen tipe I yang memungkinkan terjadinya *tensile strength* pada kulit (Gurtner, 2007). Keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi kolagen terjadi pada fase ini. Kolagen yang berlebihan didegradasi oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap. Sisanya akan mengerut sesuai tegangan yang ada. Hasil akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang pucat, tipis, lemas dan mudah digerakkan dari dasarnya. Kolagen awalnya tersusun secara tidak beraturan, sehingga membutuhkan *lysyl hydroxylase* untuk mengubah lisin menjadi hidroksilisin yang dianggap bertanggung jawab terhadap terjadinya *cross-linking* antar kolagen. *Cross-linking* inilah yang menyebabkan terjadinya *tensile strength* sehingga luka tidak mudah terkoyak lagi. *Tensile strength* akan bertambah secara cepat dalam 6 minggu pertama, kemudian akan bertambah perlahan selama 1-2 tahun. Pada umumnya *tensile strength* pada kulit dan *fascia* tidak akan pernah mencapai 100%, namun hanya sekitar 80% dari normal (Hidayat, 2013)

Metaloproteinase matriks yang disekresi oleh makrofag, fibroblas dan sel endotel akan mendegradasi kolagen tipe III. Kekuatan jaringan parut bekas luka akan semakin meningkat akibat berubahnya tipe kolagen dan terjadinya *crosslinking* jaringan kolagen. Pada akhir fase *remodeling*, jaringan baru hanya akan mencapai 70% kekuatan jaringan awal (Gurtner, 2007)

2.3 Sel Neutrofil

Gambar 2.3. sel neutrofil(panah biru) dengan perwarnaan HE perbesaran 40x menggunakan mikroskop digital



2.3.1 Definisi

Neutrofil yang termasuk leukosit polimorfonuklear dalam keadaan segar berdiameter 7 sampai 9 μm dan dalam hapus darah kering 10 sampai 12 μm . Dalam darah manusia neutrofil berjumlah paling banyak dan merupakan 65% sampai 75% dari jumlah leukosit. Inti umumnya terdiri atas 3 sampai 5 lobus berbentuk lonjong yang tak teratur, yang saling dihubungkan oleh benang-benang kromatin yang halus.

Jumlah lobus bertambah sesuai dengan bertambahnya umur sel (Junquiera *et al.*, 2013).

Pada pewarnaan Hematoksilin Eosin nampak garis sekitar 12 μm satu inti dan 2-5 lobus yang berwarna biru. Sitoplasma yang banyak diisi oleh granula-granula spesifik (0;3-0;8 μm) mendekati batas resolusi optic. Granula pada neutrofil ada dua yakni, azurofilik yang mengandung enzim lisosom dan peroksidase, serta granul spesifik lebih kecil mengandung fosfatase alkali dan zat-zat bakterisidal (protein kationik) yang dinamakan fagositin (Zukesti, 2003).

Neutrofil membentuk pertahanan terhadap invasi mikroorganisme, terutama bakteri. Neutrofil merupakan fagosit aktif terhadap partikel kecil dan kadang-kadang disebut sebagai mikrofag untuk membedakan dengan makrofag, yang merupakan sel yang lebih besar. Neutrofil memfagositosis bakteri, membunuh bakteri dengan menggunakan enzim-enzim yang terkandung dalam granula-granula spesifik, dan mencerna bakteri dengan menggunakan enzim-enzim yang terkandung dalam granula-granula azurofilik (lisosom primer) (Guyton & Hall, 2011).

Bila terjadi luka pada jaringan karena bakteri, trauma, bahan kimiawi, panas, atau setiap fenomena lainnya, maka jaringan yang terluka itu akan melepaskan sebagian substansi yang menimbulkan perubahan sekunder yang berlebihan dalam jaringan. Peradangan ditandai dengan dengan 1) Vasodilatasi pembuluh darah lokal yang mengakibatkan terjadinya aliran

darah yang berlebihan. 2) Kenaikan permeabilitas kapiler serta disertai dengan kebocoran banyak sekali cairan ke dalam ruangan interstisial. 3) Sering kali terjadi pembekuan darah dalam ruang interstisial yang disebabkan oleh fibrinogen dan protein lainnya yang bocor dari kapiler dalam jumlah berlebihan. 4) Migrasi sejumlah besar granulosit dan monosit ke dalam jaringan. 5) Pembekuan sel jaringan. Fungsi yang terpenting dari neutrofil dan makrofag adalah fagositosis, yang berarti pencernaan selular terhadap bahan yang mengganggu. Fagositosis harus memilih bahan-bahan yang difagositosis, kalau tidak begitu, beberapa sel normal dan struktur tubuh akan dicerna pula (Guyton & Hall, 2003).

2.4 Nangka

2.4.1 Morfologi tanaman nangka

Tanaman nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk.) merupakan salah satu jenis tanaman buah tropis yang multifungsi dan dapat ditanam di daerah tropis dengan ketinggian kurang dari 1.000 meter di atas permukaan laut yang berasal dari India Selatan. Menurut Sunarjono (2008), ada dua macam nangka, yakni:

a. *Artocarpus heterophyllus* Lamk atau *Artocarpus integer* (Thumb) Merr yang biasa disebut nangka.

b. *Artocarpus champeden* (Lour) Stokes atau *Artocarpus integrifolia* Lf. yang biasa disebut cempedak. Cempedak mempunyai bulu kasar pada daunnya serta beraroma harum spesifik dan tajam, sedangkan nangka tidak.

Kedudukan taksonomi tanaman nangka menurut Rukmana (1997), adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Sub-divisi : Angiospermae

Kelas : Dicotyledonae

Ordo : Morales

Famili : Moraceae

Genus : Artocarpus

Spesies : *Artocarpus heterophyllus* Lamk.

Gambar 2.4. buah nangka pada pabrik keripik UD.
Putra Fajar Malang



Beberapa bagian tanaman dan buah nangka yang dapat dimanfaatkan antara lain sebagai berikut:

1. Akar banyak digunakan sebagai obat diare di Nepal.
2. Getah berwarna putih, sangat lekat, dan terdapat hampir di seluruh bagian tanaman, termasuk kulit buah. Getah nangka sering dimanfaatkan sebagai obat abses (bengkak bernanah) dengan ditambah sedikit cuka. Belum terlalu banyak dikembangkan di dunia kesehatan.
3. Batang dan cabang yang berserat halus serta berwarna kuning gading banyak digunakan sebagai bahan pembuatan barang-barang kerajinan (pahat/patung, ukir-ukiran, cenderamata, gitar); bahan bangunan; perkakas rumah tangga; alat-alat dapur; maupun kayu bakar (Suprapti, 2004).

2.4.2 Kandungan kimia

Pada batang nangka mengandung artokarpin, norartokarpin, kuwanon C, albanin A, kudraflavon B, kudraflavon C, antokarpesin, 6-prenilapigenin, brosimon I, dan 3-prenil luteolin, furanolfavon, artokarpfuranol, dihidromorin, steppogenin, norartokarpetin, artokarpanon, sikloartokarpin, sikloartokarpesin, artokarpetin, karpakromen, isoartokarpesin dan sianomaklurin (Lim, 2012:324)

Kandungan pada buah nangka yang sudah matang (per 100 mg) ditunjukkan pada table :

Tabel 2.1 Kandungan gizi buah nangka (Direktorat Gizi Depkes R.I 1981)

No	Kandungan Gizi	Nangka Masak	Nangka Muda
1	Kalori (kal)	106,00	51,00
2	Protein (g)	1,20	2,00
3	Lemak (g)	0,30	0,40
4	Karbohidrat (g)	27,60	11,30
5	Kalsium (mg)	20,00	45,00
6	Fosfor (mg)	19,00	29,00
7	Zat Besi (mg)	0,90	0,50
8	Vitamin A (SI)	330,00	25,00
9	Vitamin B1 (mg)	0,07	0,07
10	Vitamin C (mg)	7,00	9,00
11	Air (g)	70,00	85,40
12	Bagian dapat dimakan (%)	28,00	80,00

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Stefanus (2015) menunjukkan efektivitas gel getah buah nangka sebagai antijerawat secara *in vivo* dan *in vitro* oleh Siswanto (2015). Hasil penelitian Trinidayati (2009) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara getah yang berasal dari pohon dan buah nangka. Polimer yang terkandung dalam getah nangka adalah poliisoprena dan polisakarida.

Nangka termasuk ke dalam salah satu famili dan genus yang menghasilkan berbagai jenis senyawa flavonoid. Flavonoid yang dihasilkan oleh *Artocarpus* memiliki ciri khas adanya substituen isoprena pada C-3 dan pola 2',4'dioksigenasi atau 2',4',5'trioksigenasi pada cincin B dari

kerangka dasar flavon. Ciri khas tersebut dapat terlihat dari keberadaan senyawa-senyawa, seperti flavon dengan prenil bebas pada C-3, piranoflavon, oksepinoflavon, oksosinoflavon, dihidrobenzosanton dan kuinonodihidro benzosanton yang belum pernah ditemukan pada tumbuhan lain. Beberapa senyawa flavon *Artocarpus* juga memperlihatkan bioaktivitas antitumor yang tinggi pada sel leukemia L 1210 (Suhartati, 2001).

2.4.3 Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆ (Redha, 2010). Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang potensial sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktifitas sebagai obat. Senyawa-senyawa ini dapat ditemukan pada batang, daun, bunga dan buah. Flavonoid dalam tubuh manusia berfungsi sebagai antioksidan sehingga sangat baik untuk pencegahan kanker. Manfaat flavonoid antara lain adalah untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, anti-inflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik. Hampir semua komponen nutrisi yang diidentifikasi berperan sebagai agen protektif terhadap penyakit-penyakit tertentu dalam survei/penelitian mengenai diet, sejauh ini mempunyai beberapa sifat antioksidatif (Redha, 2010). Beberapa senyawa flavonoid seperti quercetin,

kaempferol, myricetin, apigenin, luteolin, vitexin dan isovitexin terdapat pada sereal, sayuran, buah dan produk olahannya dengan kandungan yang bervariasi serta sebagian besar memiliki sifat sebagai antioksidan. Hal ini telah memperkuat dugaan bahwa flavonoid memiliki efek biologis tertentu berkaitan dengan sifat antioksidatifnya tersebut (Redha, 2010).

Peran flavonoid sebagai anti-inflamasi dan antibakteri mampu mempercepat penyembuhan luka (Redha, 2010). Mekanisme flavonoid dalam mempersingkat radang terjadi melalui penghambatan pada jalur metabolisme asam arakhidonat. Hambatan pada jalur siklooksigenase akan menyebabkan penurunan produksi prostaglandin sehingga akan mengurangi permeabilitas vaskuler, vasodilatasi pembuluh darah, dan aliran darah lokal. Hal ini akan menyebabkan terjadinya penurunan jumlah sel radang, salah satunya limfosit pada area radang. Sedangkan hambatan pada jalur lipoksigenase akan berpengaruh terhadap produksi leukotrien yang dikenal sebagai mediator aktivitas leukosit, berperan dalam menstimulasi agregasi dan kemotaksis neutrofil. Oleh karena itu, penghambatan pada produksi leukotrien dapat menekan proses inflamasi dengan mencegah penumpukan sel radang yang berlebihan sehingga berpotensi dalam mempercepat peradangan (Arundina, 2003).

2.5 Gel

Gel adalah system semi padat dimana fase cairnya dibentuk dalam suatu matriks polimer tiga dimensi (terdiri dari gom alam atau gom sintetis) yang tingkat ikatan silang fisik (atau kadang-kadang kimia) –nya tinggi. Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan 9 sintetis dan semi sintetis seperti metilselulosa, hidroksietilselulosa, karboksietilmetilselulosa, dan Carbopol (Lachman, 1994:1092).

Gel adalah system dua komponen berbentuk setengah padat yang banyak mengandung air. Pada gel yang bersifat polar (berasal dari polimer alam atau sintetik) dalam konsentrasi rendah (>10%) membentuk matriks tiga dimensi pada keseluruhan masa hidrofilik. Karena zat pembentuk gel tidak larut sempurna atau karena membentuk agregat yang dapat membiaskan cahaya maka system ini dapat bersifat jernih atau keruh. Polimer ini terdiri atas: gom alam, tragakan, karagen, pektin, agar, asam alginat; bahan semi sintetik antaralain metilselulosa, hidroksietilselulosa, CMC; polimer sintetik antaralain carbopol dan juga digunakan beberapa jenis "clay" (Agoes,1993:169)

Evaluasi kestabilan gel meliputi:

a. Pengamatan organoleptik

Pengujian organoleptik dilakukan dengan mengamati perubahan-perubahan bentuk, bau dan warna sediaan yang dilakukan secara visual sesudah pembuatan basis. Sediaan biasanya jernih dengan konsistensi setengah padat (Septiani , 2011).

b. Pengujian waktu mengering

Dilakukan dengan cara mengoleskan gel ke punggung tangan dan amati waktu yang diperlukan sediaan untuk mengering, yaitu waktu dari saat mulai dioleskannya gel hingga benar-benar terbentuk lapisan yang kering. Kemudian waktu tersebut dibandingkan dengan waktu kering masker produk innovator yang beredar dipasaran yaitu sekitar 10-20 menit. Pengujian dilakukan secara triplo dan dilakukan selama waktu penyimpanan (Vieira,etal.,2009)

c. Uji pH

Dilakukan dengan cara mencelupkan elektroda pH meter kedalam setiap sediaan gel yang sebelumnya telah dilarutkan dengan aquadestilata. Setelah elektroda tercelup, kemudian dидiamkan hingga layar pada pH meter menunjukkan angka yang stabil. Persyaratan pH untuk sediaan topical yaitu antara 5-10 (Wathoni,2009).

d. Daya sebar

Pengujian daya sebar dilakukan untuk mengetahui kecepatan penyebaran gel pada kulit saat dioleskan pada kulit. Sebanyak 1 gram sediaan gel diletakkan dengan hati-hati diatas kaca berukuran 20x20 cm. Selanjutnya ditutupi dengan kaca

yang lain dan digunakan pemberat di atasnya hingga bobot mencapai 125 gram dan diukur diameternya setelah 1 menit. Persyaratan daya sebar yaitu antara 5-7cm (Gargetal, 2002).

e. Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk melihat apakah sediaan yang telah dibuat homogen atau tidak. Caranya, gel dioleskan pada kaca transparan dimana sediaan diambil 3 bagian yaitu atas, tengah dan bawah. Homogenitas ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar (Ditjen POM, 2000).

f. Daya Lekat

Sampel 0,25 gram diletakkan diantara 2 gelas obyek, kemudian ditekan dengan beban 1 kg selama 5 menit. Setelah itu beban diangkat dari gelas obyek, kemudian gelas obyek dipasang pada alat test. Alat uji diberi beban 80 gram dan kemudian dicatat waktu pelepasan gel dari gelas obyek (Miranti, 2009).

2.6 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

2.6.1 Definisi

Hewan laboratorium atau hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara sebagai hewan model yang berguna untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratoris (Widiartini et. al, 2013). Tikus laboratorium yang sering digunakan dalam penelitian merupakan tikus dengan spesies

Rattus norvegicus dan berperan penting dalam 33 penelitian eksperimen sehingga menambah wawasan dan pengetahuan berbagai bidang ilmu (Sulistiawati, 2011).

2.6.2 Klasifikasi

Menurut Krinke (2000), klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Animalia

Phylum : Chodata

Subphylum : Vertebrata

Class : Mammalia

Order : Rodentia

Family : Muridae

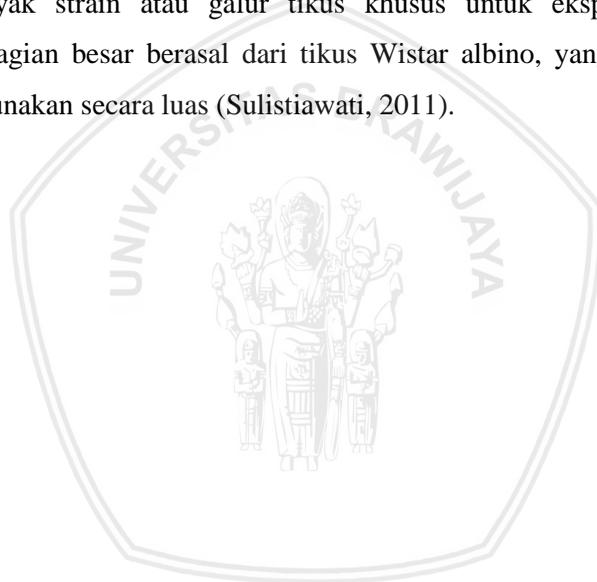
Genus : *Rattus*

Specias : *norvegicus*

2.6.3 Karakteristik

Beberapa keunggulan tikus putih antara lain lebih cepat dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman, dan umumnya lebih cepat berkembang biak dan sebagai hewan laboratorium, sangat mudah ditangani, dapat ditinggal sendirian dalam kandang asal dapat mendengar suara tikus lain dan berukuran cukup besar sehingga memudahkan penelitian. Biasanya pada umur empat minggu beratnya 35-40 gram, dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram, tetapi bervariasi tergantung pada galurnya. Terdapat beberapa galur tikus yang sering digunakan dalam penelitian. Galur-galur tersebut antara 34 lain Wistar, Sprague-Dawley, Long Evans, dan Holdzman

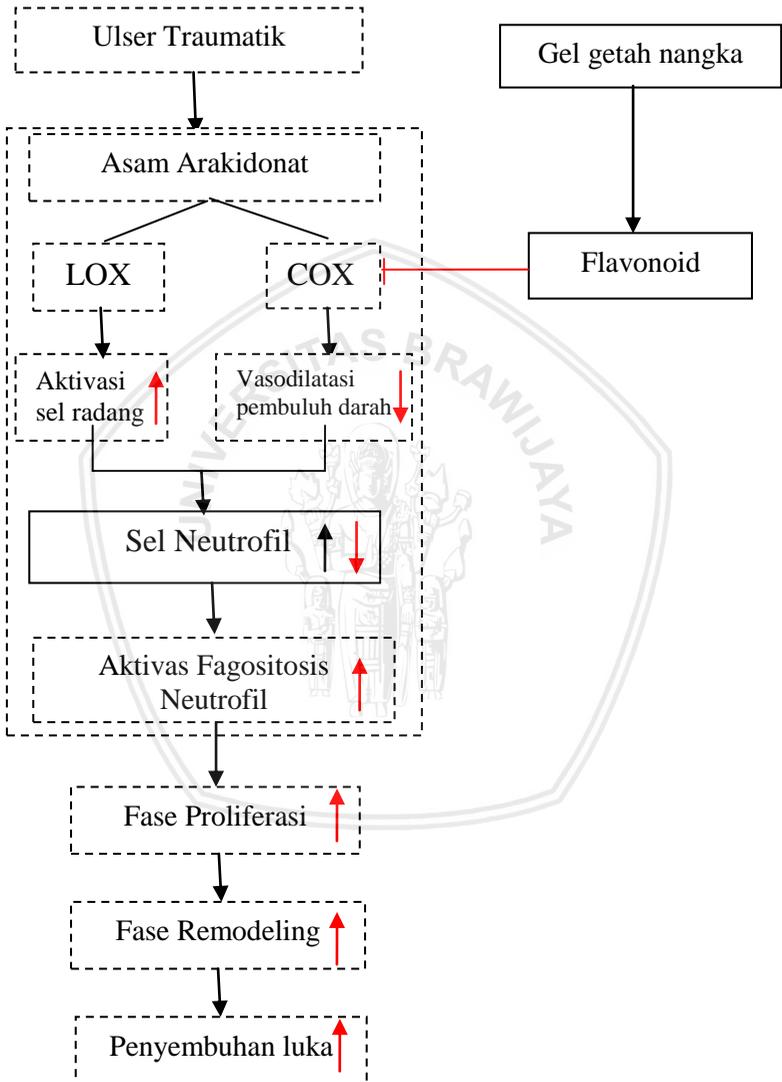
(Larasaty, 2013). Tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar dipilih sebagai sampel karena tikus merupakan hewan coba yang tergolong jinak, mudah diperoleh dalam jumlah banyak, mempunyai respon yang lebih cepat, mudah perawatannya, dan fungsi metabolismenya mirip dengan manusia serta harganya lebih terjangkau dibandingkan dengan menggunakan marmot (*Cavia cobaya*). Para ilmuwan telah memunculkan banyak strain atau galur tikus khusus untuk eksperimen. Sebagian besar berasal dari tikus Wistar albino, yang masih digunakan secara luas (Sulistiawati, 2011).





BAB III

3.1 Kerangka Konsep



- Ket :  : Variabel yang diteliti
 : Variabel yang tidak diteliti
 : Menghambat
 : efek getah buah nangka

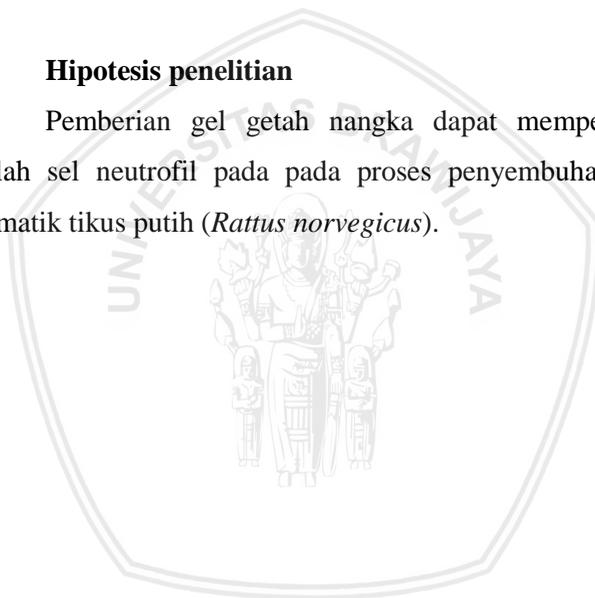
Pada mukosa normal tikus diberi trauma mekanik sehingga terbentuk ulser traumatikus, sesaat setelah terjadinya jejas akan terjadi beberapa proses menuju penyembuhan. Proses penyembuhan ulser terdapat 3 fase, salah satunya fase inflamasi. Fase inflamasi terjadi dari hari pertama hingga hari ke-5 pasca terjadinya luka. Pada fase inflamasi Asam arakidonat mulanya merupakan komponen normal yang disimpan pada sel dalam bentuk fosfolipida, dibebaskan sebagai respons adanya jejas. Asam arakidonat ini kemudian mengalami metabolisme menjadi dua alur. Alur siklooksigenase yang membebaskan prostaglandin yang mengakibatkan vasodilatasi dan permeabilitas pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan aliran darah ke daerah jejas dan alur lipooksigenase yang membebaskan leukotrien mengakibatkan aktivasi dari sel neutrofil. Sehingga sel neutrofil akan melakukan tugasnya yaitu memfagosit bakteri dan benda asing.

Dalam penelitian ini akan di berikan diberikan gel getah nangka. Gel getah buah nangka memiliki kandungan bahan aktif yaitu flavonoid yang berfungsi menghambat jalur

enzim siklooksigenase (COX) yang menyebabkan berkurangnya vasodilatasi pembuluh darah sehingga menurunkan migrasi sel-sel inflamasi ke daerah sekitar luka dan jumlah sel neutrofil yang ditemukan pada jaringan mengalami penurunan. Namun, jalur enzim lipooksigenase (LOX) yang menyebabkan aktivasi sel-sel inflamasi tetap bekerja sehingga aktivasi neutrofil tetap meningkat.

3.2 Hipotesis penelitian

Pemberian gel getah nangka dapat mempengaruhi jumlah sel neutrofil pada pada proses penyembuhan ulkus traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).





BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan desain yang digunakan berupa *Randomized Post Test Only Control Group Design*. Subjek dibagi menjadi 8 kelompok secara random, dengan tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I merupakan kelompok kontrol yang tidak diberikan perlakuan, sementara kelompok II, III, dan IV merupakan kelompok perlakuan yang diberi gel getah buah nangka secara topikal dengan dosis 0,5%, 1%, dan 2%. Perlakuan diberikan sehari 2 kali setiap harinya selama 3 hari dan 7 hari. Kemudian jaringan diobservasi dan dibandingkan efek gel getah buah nangka terhadap jumlah sel neutrofil.

4.2 Sampel Penelitian

4.2.1 Pemilihan Binatang Coba dan Teknik Randomisasi

4.2.1.1 Kriteria Inklusi

Sampel penelitian dipilih berdasarkan ketentuain kriteria inklusi, yaitu:

- a. Tikus putih strain wistar
- b. Berkelamin jantan
- c. Usia 2,5-3 bulan

- d. Berat badan 150-200 gram
- e. Sehat, yang ditandai dengan gerakannya yang aktif, mata jernih, bulu yang tebal dan berwarna putih mengkilap.

4.2.1.2 Kriteria Eksklusi

Sampel penelitian dipilih berdasarkan ketentuan kriteria eksklusi, yaitu:

- a. Tikus yang pernah digunakan dalam penelitian sebelumnya.
- b. Tikus yang kondisinya menurun atau mati selama penelitian berlangsung

4.2.2 Estimasi Jumlah Pengulangan

Jumlah sampel pada penelitian, setiap tikus mendapatkan perlakuan berbeda dalam rongga mulut, yaitu dibagi menjadi 4 perlakuan (kontrol, P1, P2, dan P3). Penelitian ini menggunakan 2 *time series* yaitu hari ke 3 dan hari ke 7. Menurut Hanafilah tahun 2005, jumlah sampel tiap perlakuan didapatkan dari rumus $(t - 1) (r - 1) \geq 15$, dengan t adalah jumlah perlakuan dan r adalah jumlah sampel yang diperlukan disetiap perlakuan. Dari rumus tersebut maka diperoleh hasil perhitungan :

$$(t - 1) (r - 1) \geq 15$$

$$(4 \text{ perlakuan} \times 2 \text{ time series} - 1) (r - 1) \geq 15$$

$$(8 - 1)(r - 1) \geq 15$$

$$7(r - 1) \geq 15$$

$$7r - 7 \geq 15$$

$$7r \geq 22$$

$r \geq 4 \approx 4+1 = 5$ (untuk menghindari berkurangnya subjek akibat tikus mati sebelum dan/atau selama diberi perlakuan)

Sampel yang digunakan adalah 5 tikus untuk setiap kelompok perlakuan. Total tikus yang akan digunakan pada penelitian ini sejumlah 4 (perlakuan) x 2 (hari pengamatan) x 5 (tikus yang dibedah setiap *time series*) = 40 tikus. Maka diperlukan sampel sejumlah 40 tikus dengan pembedahan pada 2 *time series* nya.

4.3 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini dibagi menjadi 3, yaitu :

4.3.1 Variabel Bebas

Gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) diberikan kepada kelompok perlakuan. Dosis gel getah buah nangka secara topikal adalah dosis 0,5%, 1% dan 2%.

4.3.2 Variabel terikat

Jumlah sel neutrofil yang terlihat dalam preparat histologi

4.3.3 Variabel Terkendali

- a. Nutrisi makanan dan minuman sampel
- b. Kebersihan kandang
- c. Jenis kelamin tikus
- d. Jenis tikus
- e. Berat badan tikus

- f. Umur tikus

4.4 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fisiologi Hewan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Brawijaya, Laboratorium Farmasi, Laboratorium Biokim, dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dalam jangka waktu ± 3 bulan dimulai dari bulan November 2017 sampai bulan Januari 2018.

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1 Pemeliharaan Hewan Coba

Alat yang dibutuhkan adalah kandang tikus ukuran 15 x 30 x 42 cm³ yang diisi 2 sampai 3 ekor tikus dan diberi alas sekam yang diganti 2 kali setiap minggu, tutup kandang dari anyaman kawat, tempat makan, dan botol air minum. Makanan tikus dewasa adalah 40 mg/hari/ekor. Diet normal terdiri dari Comfeed PAR-S dan terigu dalam perbandingan 2 : 1 dengan air secukupnya diberikan dalam bentuk pelet (Anwari, 2003).

4.5.2 Pembuatan Gel Getah Buah Nangka (*Artocarpus Heterophyllus*)

Alat yang dibutuhkan untuk membuat gel getah buah nangka adalah pisau, gelas ukur, sendok porselen, *freeze dryer*, wadah, *mortar*, *pestle*, dan pot untuk menyimpan gel. Bahan yang dibutuhkan adalah getah buah nangka, natrium

metabisulfit 0,7%, etanol 96%, karbopol 940, gliserol, trietanolamin (TEA), metil paraben, propil paraben, dan aquadest.

4.5.3 Perlakuan Hewan Coba

Alat yang dibutuhkan adalah *cement stopper*, bunsen, *handlescalpel* dan *blade*, pinset, *petridish*, tempat antiseptik, *syringe* irigasi, dan tabung organ. Bahan yang dibutuhkan adalah *handscoon*, masker, *chlor ethyl*, *cotton roll*, *cotton pellet*, *povidone iodine 10%*, alkohol 70%, kassa steril, dietileter, formalin 10%, alkohol 70%.

4.5.4 Pemeriksaan Histologi

Alat yang dibutuhkan adalah talenan, pisau *scalpel*, pinset, saringan, *tissue cassette*, mesin prosesor otomatis, mesin vakum, mesin *blocking freezer*, mesin dan pisau mikrotom, *water bath*, *object glass*, kaca penutup, danrak khusus untuk pewarnaan. Bahan yang dibutuhkan adalah, potongan jaringan yang telah difiksasidengan formalin 10%, *ethanol absolute*, xylol, *paraffin*, *lithium carbonate*, *entellan*, larutanHematoksilin, dan larutan eosin.

4.6 Definisi Operasional

4.6.1 Gel getah buah nangka

Gel yang digunakan pada penelitian ini adalah campuran getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) dengan menggunakan basis gel yaitu carbopol. Getah buah

angka didapatkan dari pabrik keripik UD. Putra Fajar. Getah buah nangka diperoleh dengan memotong-motong buah nangka. Getah yang keluar ditampung dalam wadah steril, kemudian ditambahkan natrium metabisulfit 0,7% untuk mencegah terjadinya oksidasi (Siswanto, 2015) Sebelum dicampurkan dengan bahan penyusul gel yang lain, getah buah nangka terlebih dahulu dilakukan proses freeze drying yang bertujuan untuk penghilangan kandungan air dalam getah buah nangka. Getah nangka hasil dari freezy drying dicampurkan dengan bahan penyusun gel yang lain dalam 3 konsentrasi yaitu 0,5%, 1%, dan 2%.

4.6.2 Ulser traumatik

Ulser traumatik adalah peradangan mukosa mulut yang ditandai dengan lesi berupa bercak putih kekuningan atau putih pucat, bentuk bulat atau oval, dikelilingi oleh pinggiran kemerahan dan batasnya tidak lebih tinggi dari permukaan mukosa dan merupakan lesi yang dangkal. Ulser traumatik yang dibuat adalah dengan induksi panas, yakni menggunakan ujung *cement stopper* dengan diameter ± 4 mm yang dipanaskan dengan *bunsen* selama 10 detik atau sampai warna *cement stopper* berwarna merah, kemudian ditempelkan tanpa tekanan pada mukosa labial rahang bawah tikus putih untuk membentuk ulser dengan kedalaman mencapai ± 1 mm selama 2 detik yang sebelumnya dianestesi dengan *ketamin* 0,2 ml (10 mg/kg BB) secara intramuskular (Setianingtyas, 2012).

4.6.3 Jumlah Sel Neutrofil

Penghitungan jumlah sel neutrofil dilihat dan diukur pada preparat eksisi biopsi sekitar ulser yang diambil pada hari ke 3 dan hari ke 7 kemudian dilakukan pewarnaan Hematoksilin Eosin. Jumlah sel neutrofil dihitung dengan menggunakan mikroskop digital dan aplikasi *software Olyvia-Olympus* dengan pembesaran 40x (Atik *et al.*, 2009). Dilihat dalam 10 lapang pandang pada sediaan preparat sampel ulser traumatikus pada mukosa tikus *rattus norvegicus*. Sel neutrofil yang terlihat pada preparat ini mempunyai inti berbentuk tapal kuda, inti sel neutrofil bersegmen-segmen dengan jumlah rata-rata 3-5 lobus. Dengan pewarnaan Hematoksilin eosin neutrofil memiliki granula kecil berwarna merah muda pada mikroskop hanya tampak cairan bening, dan nukleusnya berwarna biru (Sloane, 2004).

4.7 Prosedur penelitian

4.7.1 Persiapan Hewan Coba

Hewan coba diseleksi berdasarkan kriteria sampel, kemudian dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus.

4.7.2 Pemeliharaan Hewan Coba

Tikus dipelihara dan diadaptasikan dalam laboratorium selama 1 minggu pada temperature ruangan konstan (22-24⁰) (Tandon *et. al.*, 2000). Untuk tempat pemeliharaannya

digunakan 4 box plastik berukuran 15 x 30 x 42 cm² yang masing-masing diisi 5 ekor tikus, ditutup dengan kawat kasa, diberi alas sekam yang diganti setiap minggu. Kebutuhan makanan tikus dewasa adalah 40 gram/hari/ekor. Diet normal terdiri dari 67% comfeed PAR-S, 33% terigu dan air secukupnya (Anwari, 2003).

4.7.3 Pengambilan Getah Buah Nangka

Getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus*) diperoleh dari buah nangka di UD. Putra Fajar, Kota Batu. Getah buah nangka diperoleh dari mesin pengolahan kripik nangka. Getah yang keluar ditampung dalam wadah steril, kemudian ditambahkan natrium metabisulfid 0,7% untuk mencegah terjadinya oksidasi (Siswanto, 2015).

4.7.4 Pembuatan Gel Topikal

Buah nangka dilakukan determinasi di UPT Materia Medica, kota Batu. Pengambilan getah dari buah nangka yang dimasukan ke dalam wadah steril.. Getah yang telah dimasukkan kedalam wadah steril kemudian dikirim ke laboratorium Fisiologi Hewan di Fakultas Matematika dan IPA (FMIPA) Universitas Brawijaya untuk dilakukan proses *freeze drying*. Proses tersebut memakan waktu minimal 24 jam. Hasil yang didapatkan dari proses tersebut berupa sediaan getah dalam bentuk serbuk dan siap dibentuk menjadi sediaan gel di laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Prosedur pembuatan gel dilakukan dengan cara:

a. Formulasi sediaan gel getah buah nangka:

Tabel 4.1 Formulasi Sediaan Gel Getah Buah Nangka

Bahan	Formula (%)		
	1	2	3
Serbuk kering getah buah nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i>)	0,5% (0,15 gram)	1% (0,3 gram)	2% (0,6 gram)
Karbopol 940	0,6 gram	0,6 gram	0,6 gram
TEA	0,375 gram	0,375 gram	0,375 gram
Gliserol	3,75 gram	3,75 gram	3,75 gram
Natrium metabisulfit	0,15 gram	0,15 gram	0,15 gram
Bahan	Formula (%)	0,054 gram	0,054 gram
	1	2	3
Metil paraben	0,054 gram	0,054 gram	0,054 gram
Propil paraben	0,06 gram	0,06 gram	0,06 gram
Aquadest	<i>add.</i> 30ml	<i>add.</i> 30ml	<i>add.</i> 30ml

b. Pembuatan gel getah buah nangka

- (1) Alat dan bahan disiapkan, ditimbang bahan-bahan yang diperlukan
- (2) Karbopol 940 dikembangkan dalam aquadest sebanyak 20 kali jumlah karbopol 940 yang digunakan, lalu digerus hingga terbentuk dispersi yang homogen

- (3) Setelah mengembang ditambahkan natirum metabisulfit, metil paraben dan propil paraben yang telah dilarutkan di dalam gliserol hingga homogen
- (4) Kemudian ditambahkan getah buah nangka dan aquadest sampai volume yang diinginkan dengan pengadukan perlahan secara kontinyu sampai membentuk gel yang homogen
- (5) TEA ditambahkan sampai mencapai pH yang diinginkan
- (6) Gel disimpan dalam wadah gel pada suhu ruangan (Siswanto, 2015).

c. Evaluasi sediaan gel dilakukan, meliputi:

(1) Uji organoleptik

Pengamatan visual dengan melihat perubahan warna dan bau

(2) Uji homogenitas

Gel dioleskan diatas kaca objek, kemudian kaca ojek tersebut dikatupkan dengan kaca objek lainnya dan dilihat apakah gel tersebut homogen atau tidak.

(3) Uji pemeriksaan pH

Elektroda dicuci dan dibilas dengan air suling. Dikalibrasi pH meter dengan menggunakan larutan dapar pH 7 (dapar fosfat ekimolal) dan dapar pH 4 (dapar KHP) kemudian nilai pH gel getah nangka ditentukan (Stefanus, 2015).

(4) Uji daya lekat

Gel diletakan di atas objek glass, kemudian objek glass yang lain diletakan di atasnya dan ditekan dengan menggunakan beban seberat 1 kg selama 5 menit. Objek glass dipasang pada alat uji. Kemudian beban seberat 80 g dilepaskan dan dicatat waktunya sehingga kedua objek glass tersebut terlepas (Stefanus, 2015)

4.7.5 Pembuatan Ulser Traumatik

Pembuatan ulser traumatik didahului dengan anestesi intramuskular menggunakan *ketamine* 10 mg/kg BB, kemudian diinduksi dengan ujung *cement stopper* kedokteran gigi dengan diameter 4 mm yang sebelumnya telah dipanaskan dengan bunsen selama 10 detik dan ditempelkan pada mukosa labial rahang bawah tanpa tekanan selama 4 detik. Setelah dilakukan pembuatan ulser, dilakukan pemberian analgesik secara intramuskular sebanyak 0,3ml atau dengan dosis 500mg/ml (Herlina, 2016).

4.7.6 Pemberian Gel Getah Nangka

Hewan coba diberi gel getah buah nangka 24 jam setelah induksi panas dan sudah terbentuk ulser traumatik. Pemberian gel getah buah nangka dilakukan secara topical dengan menggunakan *cotton bud*, 2 kali sehari sampai hari ke 3 dan hari ke 7 pada kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3), sedangkan kelompok control diberikan senyawa pembawa gel tanpa getah buah nangka.

4.7.7 Pembedahan Hewan Coba

Pada hari ke 3 dan hari ke 7, hewan coba di *euthanasia* dengan menggunakan kethamin dosis lethal. Setelah proses tersebut selesai, jaringan ulkus diswab dengan alkohol 70% lalu dilakukan pengambilan jaringan dengan biopsi eksisi.

4.7.8 Prosedur Pembuatan Preparat

a. Fiksasi

Pada tahap fiksasi, dilakukan perendaman jaringan ulkus padalarutan formalin 10% selama 18-24 jam. Kemudian jaringan dicuci dengan menggunakan aquadest selama 15 menit (Jusuf, 2009).

b. Embedding

Jaringan ulkus dimasukkan pada beberapa cairan, yaitu aseton selama 1 jam x 4, xylol selama setengah jam x 4, paraffin cair selama 1 x 3 dan penanaman jaringan mukosa pada paraffin blok (Jusuf, 2009).

c. Slicing

Blok yang sudah tertanam jaringan ulkus diletakkan pada blok selama ± 15 menit, kemudian blok ditempelkan pada cakram *mikrotom rotary* kemudian sayat jaringan ulkus secara vertikal dengan ukuran 4 mikron. Sayatan jaringan ulkus yang berbentuk pita diambil dengan menggunakan kuas kecil, kemudian diletakkan pada *waterbath* yang

mengandung gelatin dengan suhu 36°C. Setelah sayatan ulkus merentang, sayatan diambil dengan menggunakan *object glass* dan didiamkan selama 24 jam (Jusuf, 2009).

d. Staining

Object glass dimasukkan dalam xylol selama 15 menit x 3, alkohol 96% selama 15 menit x 3, kemudian dicuci dengan air mengalir selama 15 menit. Setelah itu, *object glass* dimasukkan pada pewarna Haematoxylin eosin selama 15 menit dan dicuci dengan air mengalir selama 15 menit. *Object glass* dimasukkan kedalam *Lithium Carbonate* selama 20 detik, dan dicuci dengan air mengalir selama 15 menit. *Object glass* dimasukkan kedalam pewarna Eosin selama 15 menit, alkohol 96% selama 15 menit x 3, dan *xylol* selama 15 menit x 3. Terakhir, preparat ditutup dengan menggunakan *deck glass Entellan* (Jusuf, 2009).

4.7.9 Pengamatan Sediaan Histologi Mukosa Labial Rahang Bawah *Rattus norvegicus*

Pengamatan sediaan histologi mukosa labial rahang bawah tikus yang dibedah pada hari ke 3 dilakukan dengan menggunakan mikroskop digital dan aplikasi *software Olyvia-Olympus* dengan pembesaran 40x (Atik *et al.*, 2009) dan dibuat foto dari preparat histologi tersebut lalu dilakukan penghitungan jumlah sel neutrofil yang terlihat, kemudian

membandingkan jumlah sel neutrofil antara kelompok yang tidak diberi perlakuan dengan kelompok yang diberi perlakuan.

4.8 Analisis Data

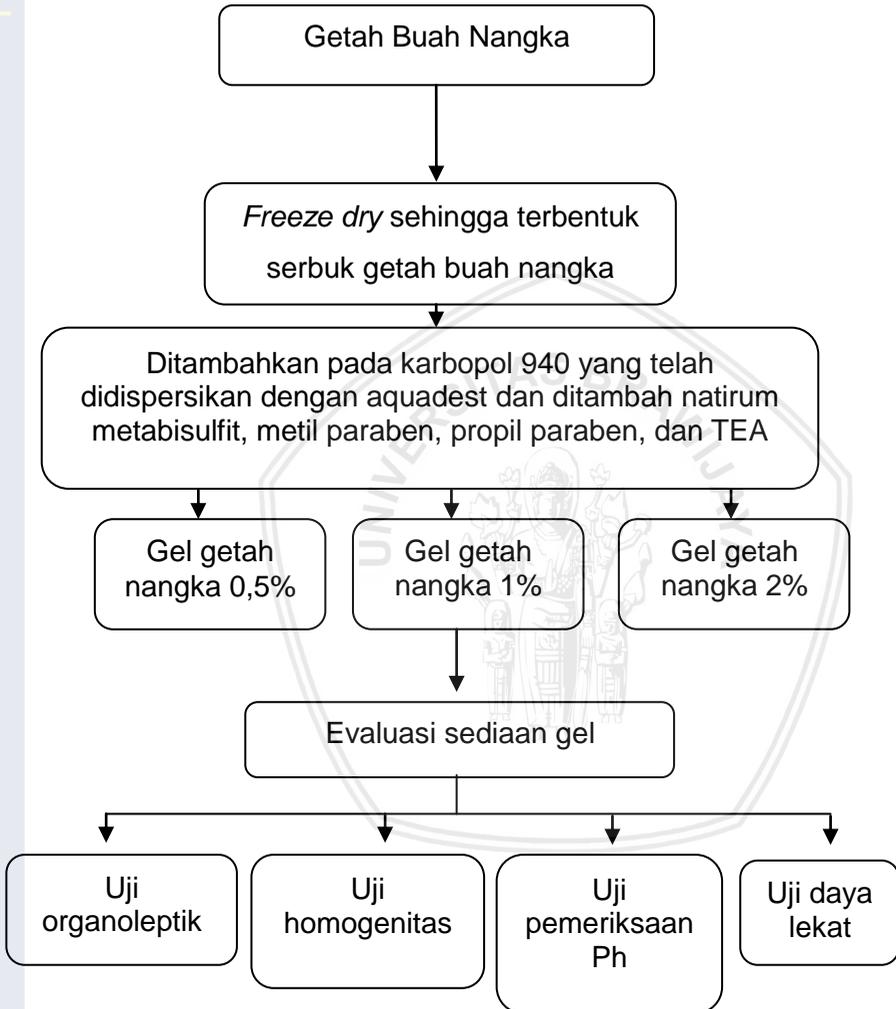
Hasil pengukuran jumlah sel neutrofil pada control dan perlakuan dianalisis secara statistik dengan program SPSS for windows 7 dengan tingkat signifikansi 0,05 ($p = 0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Langkah-langkah uji hipotesis komparatif dan korelatif adalah sebagai berikut :

1. Uji normalitas data : bertujuan untuk menginterpretasikan apakah suatu data memiliki distribusi normal atau tidak. Untuk penyajian data yang terdistribusi normal, maka digunakan mean dan standar deviasi sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran, uji hipotesis menggunakan uji parametric. Sedangkan untuk penyajian data yang tidak terdistribusi normal digunakan median dan minimum-maksimum sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran, uji hipotesis menggunakan uji non parametric.
2. Uji homogenitas varian : bertujuan untuk menguji berlaku atau tidaknya asumsi ANOVA, yaitu apakah data yang diperoleh dari setiap perlakuan memiliki varian yang homogeny. Jika didapatkan varian yang homogen, maka analisa dapat dilanjutkan dengan uji ANOVA.

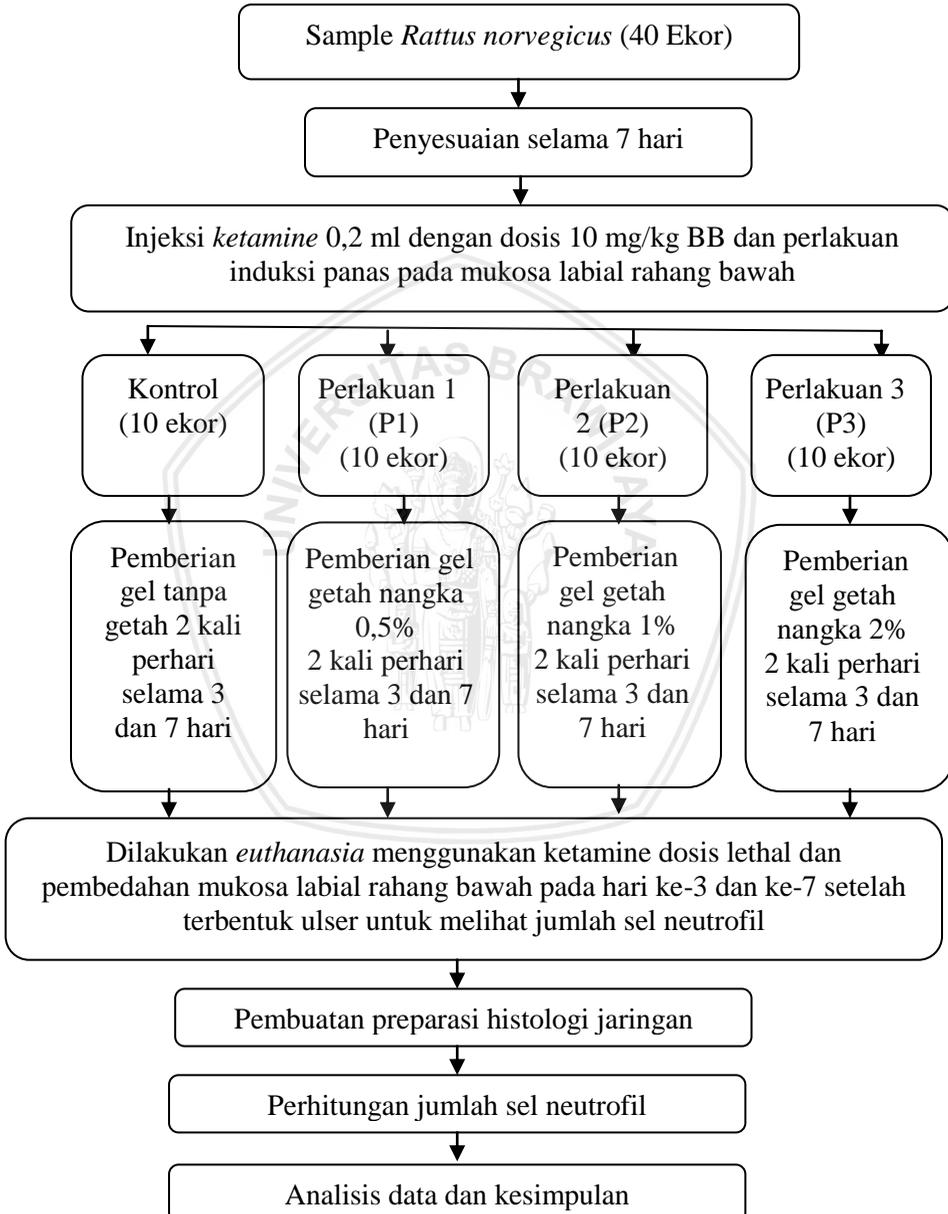
3. Uji *One-Way* ANOVA : bertujuan untuk membandingkan nilai rata-rata dari masing-masing kelompok perlakuan dan mengetahui minimal ada dua kelompok yang berbeda signifikan.
4. *Post Hoc test* (uji *Least Significant Difference*) : bertujuan untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari hasil tes ANOVA. Uji *Pos Hoc* yang digunakan adalah uji LSD dengan tingkat kemaknaan 95% ($p < 0,05$).
5. Uji korelasi Pearson : bertujuan untuk mengetahui besarnya perbedaan secara kualitatif kelompok yang berbeda secara signifikan yang telah ditentukan sebelumnya dari hasil Uji *Pos Hoc* (LSD).
6. Uji korelasi-regresi : bertujuan untuk mengetahui kekuatan hubungan antara dosis gel getah buah nangka terhadap jumlah pembuluh darah (Dahlan, 2008).
7. Uji T : bertujuan untuk mengetahui perbandingan rata-rata dua kelompok.

4.9 Skema Prosedur Penelitian

4.9.1 Pembuatan Gel Getah Nangka



4.9.2 Pengaruh Gel Getah Buah Nangka 0.5%, 1% dan 2%





BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Sebelum diaplikasikan ke mukosa labial tikus, gel yang telah dibuat dilakukan beberapa uji sediaan gel setelah 1x24 jam penyimpanan dengan suhu 4°C dengan hasil diantaranya adalah sebagai berikut :

Tabel 5.1 Hasil pengujian gel

	Kontrol	Dosis 0,5%	Dosis 1%	Dosis 2%
Uji Organoleptik	Warna bening, tidak berbau	Warna keruh, berbau samar khas getah nangka	Warna putih tulang, berbau khas getah nangka	Warna putih kekuningan, berbau khas getah nangka (bau lebih kuat)
Uji pH	7,083	6,50	6,552	6,585
Homogenitas	Homogen	Terdapat sedikit bintik putih	Terdapat bintik putih (lebih banyak daripada dosis 0,5%)	Terdapat bintik putih (lebih banyak daripada dosis 1%)
Daya sebar	4,3 cm ²	3,3 cm ²	3,3 cm ²	3,3 cm ²

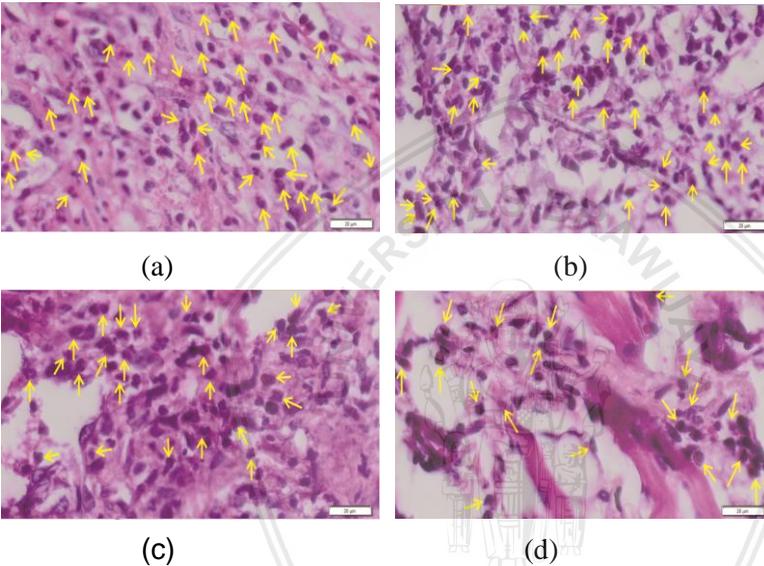
Berdasarkan tabel diatas menunjukkan hasil uji gel yang dilakukan sebelum gel diaplikasikan pada mukosa rongga mulut tikus putih. Pengujian terhadap gel dilakukan untuk

mengetahui apakah sifat fisik sediaan gel sudah memenuhi syarat sebagai gel yang baik atau belum. Syarat gel untuk mukosa rongga mulut sebaiknya bersifat homogen, memiliki daya sebar 3-5 cm², dan memiliki pH yang berkisar antara 6,2 sampai 7,6 karena mendekati pH saliva normal (Baliga, 2013). Berdasarkan pengamatan, gel getah buah nangka tidak homogen, diduga karena partikel getah nangka tidak bisa menyatu sempurna dengan bahan penyusun gel.

Pada penelitian ini perlakuan dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol (K) kelompok hewan coba yang diberi induksi panas pada mukosa labial bawah agar terbentuk ulser traumatik, di aplikasikan gel tanpa getah buah nangka. Kelompok perlakuan 1 (P1) kelompok hewan coba yang diberi induksi panas pada mukosa labial bawah agar terbentuk ulser traumatik dan diaplikasikan gel getah buah nangka dengan dosis 0,5%, kelompok perlakuan 2 (P2) kelompok hewan coba yang diberi induksi panas pada mukosa labial bawah agar terbentuk ulser traumatik dan di aplikasikan gel getah buah nangka dengan dosis 1%, kelompok perlakuan 3 (P3) kelompok hewan coba yang diberi induksi panas pada mukosa labial bawah agar terbentuk ulser traumatik dan di aplikasikan gel getah buah nangka dengan dosis 2%. Gel diaplikasikan mulai 24 jam setelah induksi panas selama 2 kali sehari sampai hari ke-3 pada kelompok hari ke-3 dan sampai hari ke-7 pada kelompok hari ke-7.

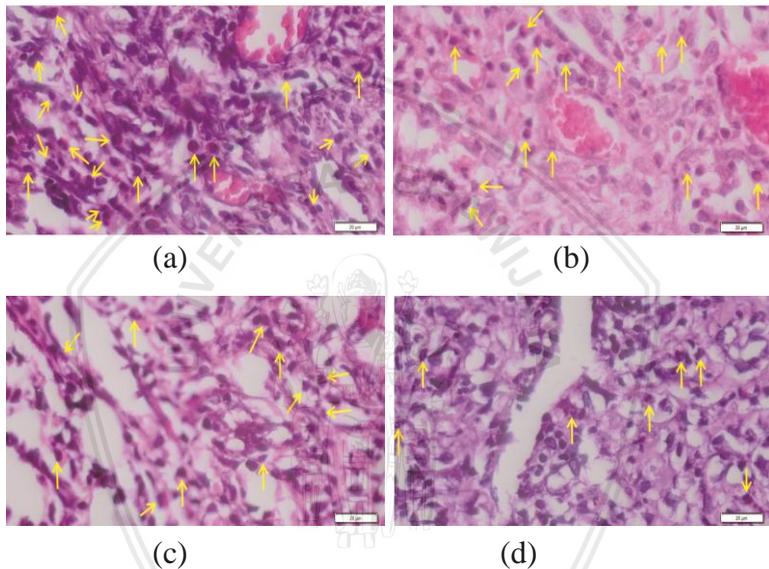
Sampel didapatkan dengan mengambil jaringan mukosa labial bawah tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang didekaputasi hari ke-3 dan ke-7 setelah ulserasi kemudian dilakukan pembuatan preparat dengan pengecatan *Haematoxylin-Eosin*. Pengamatan dan perhitungan jumlah sel neutrofil dilakukan dengan menggunakan mikrometer okuler pada mikroskop digital dan aplikasi *software viewer* gambar dengan perbesaran mikroskop 400 kali, Sel neutrofil yang terlihat pada preparat ini mempunyai inti berbentuk tapal kuda, berangsur-angsur dengan menuanya usia neutrofil maka inti sel akan bersegmen dan menjadi berlobus-lobus dengan jumlah rata-rata 3-5 lobus yang dihubungkan dengan benang kromatin tipis. Neutrofil memiliki granula kecil berwarna merah muda dan nukleusnya berwarna biru (Sloane, 2004). Dibawah ini adalah gambar sel neutrofil pda mukosa labial tikus putih hari ke-3 pasca pembuatan ulser dengan perbesaran 40x :

Gambar 5.1 Sel neutrofil pada hari ke-3 dengan pengecatan HE dan diamati menggunakan mikroskop melalui *software viewer* gambar dengan perbesaran mikroskop 40x (a) kelompok kontrol (b) kelompok perlakuan 1 (c) kelompok perlakuan 2 (d) kelompok perlakuan 3



Berdasarkan gambar 5.1 menunjukkan hasil sel neutrofil hari ke-3 pada kelompok kontrol menunjukkan jumlah neutrofil yang paling banyak ditemukan dibandingkan kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, maupun perlakuan 3. Pada kelompok perlakuan 3 (dosis 2%) menunjukkan jumlah neutrofil yang paling sedikit ditemukan dibandingkan kelompok lain.

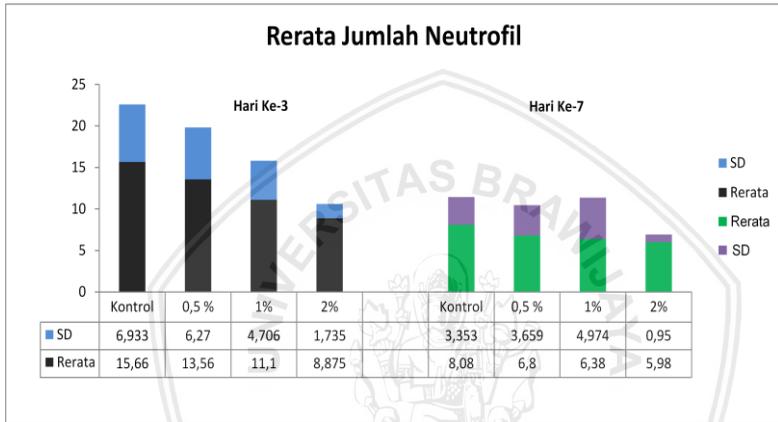
Gambar 5.2 Sel neutrofil pada hari ke-7 dengan pengecatan HE dan diamati menggunakan mikroskop melalui *software viewer* gambar dengan perbesaran mikroskop 40x (a) kelompok kontrol (b) kelompok perlakuan 1 (c) kelompok perlakuan 2 (d) kelompok perlakuan 3



Berdasarkan gambar 5.2 menunjukkan hasil sel neutrofil hari ke-7 pada kelompok kontrol menunjukkan jumlah neutrofil yang paling banyak ditemukan dibandingkan kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, maupun perlakuan 3. Pada kelompok perlakuan 3 (dosis 2%) menunjukkan jumlah neutrofil yang paling sedikit ditemukan dibandingkan kelompok lain. Hasil perhitungan rata-rata jumlah neutrofil

ditulis sebagai berikut dengan format rerata jumlah \pm standar deviasi:

Gambar 5.3 Grafik Hasil Perhitungan Rerata Jumlah Neutrofil Masing-masing Kelompok pada hari ke-3 dan hari ke-7



Berdasarkan grafik perhitungan (gambar 5.3) pada hari ke-3 dan hari ke-7, rata-rata jumlah sel neutrofil paling tinggi terdapat pada kelompok kontrol dan paling rendah terdapat pada kelompok dosis 2%. Pada hari ke-7, Secara keseluruhan, terjadi penurunan jumlah sel neutrofil seiring dengan peningkatan dosis getah nangka yang diberikan, baik pada tikus yang didekaputasi pada hari ke-3 maupun hari ke-7.

5.2 Analisis Data

Data hasil penelitian berupa jumlah sel neutrofil yang dianalisis menggunakan *software* analisis statistik dengan

metode uji normalitas dan uji homogenitas ragam. Uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan *Levene's Test*. Jika data normal dan homogen maka dapat dilanjutkan pengujian *one way ANOVA*, *Post Hoc*, korelasi, regresi, dan *T Test*.

5.2.1 Uji Normalitas Data

Uji yang digunakan untuk menentukan normalitas data dalam penelitian ini menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Suatu data dikatakan memiliki sebaran yang normal jika $p > 0,05$.

Berdasarkan hasil uji normalitas data dengan menggunakan uji saphiro wilk (lihat lampiran 2), didapatkan bahwa data untuk semua kelompok memiliki sebaran normal yaitu koefisien saphiro-wilk sebesar 0,923 dengan signifikansi sebesar 0,131 pada kelompok tikus hari ke-3 dan koefisien saphiro-wilk sebesar 0,913 dengan signifikansi 0,071 pada kelompok tikus hari ke-7. Nilai signifikansi lebih besar dari pada $p=0,05$ ($0,131 > 0,05$, $0,071 > 0,05$) sehingga, dapat disimpulkan bahwa uji normalitas telah terpenuhi.

5.2.2 Uji Homogenitas Ragam

Pengujian homogenitas ragam dilakukan dengan menggunakan uji *levene*. Uji homogenitas ragam dikatakan terpenuhi jika nilai signifikansi hasil penghitungan lebih besar dari pada 0,05 ($p>0,05$).

Berdasarkan hasil dari uji homogenitas ragam (lihat lampiran 2), di dapatkan koefisien *Levene Statistic* pada hari ke-3 sebesar 1,899 dengan nilai signifikansi sebesar 0,173.

Sehingga pada hari ketiga dapat disimpulkan bahwa asumsi homogenitas ragam telah terpenuhi. Sedangkan pada hari ke-7 didapatkan koefisien *Levene Statistic* sebesar 2,848 dengan nilai signifikansi sebesar 0,070. Sehingga pada hari ke-7 dapat disimpulkan bahwa asumsi homogenitas ragam telah terpenuhi analisa data dapat menggunakan uji *One-way ANOVA*.

5.2.3 Uji *One-way Anova (One-way Analysis of Variance)*

Setelah uji normalitas dan homogenitas yang menjadi landasan uji *one-way Anova* telah terpenuhi, selanjutnya dilakukan pengujian *One-way Anova*. Analisis menggunakan *One-way Anova* dalam penelitian ini untuk mengetahui perubahan jumlah sel neutrofil, dimana setiap perlakuan diberi dengan gel getah buah nangka menggunakan beberapa varian dosis.

Pada uji *one-way ANOVA*, hipotesis ditentukan melalui suatu rumusan yaitu H_0 diterima bila $p > 0,05$ dan ditolak jika $p \leq 0,05$. H_0 adalah tidak terdapat pengaruh yang signifikan dari penggunaan gel getah buah nangka terhadap penurunan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik dengan model tikus putih (*Rattus norvegicus*). Sedangkan H_1 adalah terdapat pengaruh yang signifikan dari penggunaan gel getah buah nangka terhadap penurunan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik dengan model tikus putih (*Rattus norvegicus*). Gel getah buah nangka

dianggap berpengaruh terhadap jumlah sel neutrofil jika nilai $P < 0,05$ maka H_0 di tolak.

Berdasarkan hasil pengujian dengan menggunakan *one-way ANOVA* (lihat lampiran 2), pada kelompok hari ke-3 didapatkan signifikansi sebesar 0,305. berdasarkan hasil tersebut H_0 diterima dan H_1 di tolak. Dapat disimpulkan bahwa gel getah buah nangka tidak berpengaruh terhadap jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*). Begitu juga dengan kelompok hari ke-7, nilai signifikansi sebesar 0,804. Berdasarkan hasil tersebut, H_0 diterima dan H_1 ditolak. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa gel getah buah nangka tidak berpengaruh terhadap jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*).

5.2.4 Uji *Post Hoc Multiple Comparison*

Metode yang digunakan adalah uji LSD (*Least Significance Differences*). Pada uji ini, suatu data dikatakan berbeda secara bermakna apabila nilai signifikansi $p < 0,05$ serta pada interval kepercayaan 95%.

Berdasarkan hasil pengujian *Post Hoc Multiple Comparison* (lihat lampiran 2), pada hari ke-3 kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p > 0,5$) terhadap kelompok dosis 0,5%, 1%, 2% begitu pula kelompok dosis 0,5%, 1%, 2% terhadap kelompok kontrol, dosis 0,5% terhadap 1%, dosis 1% terhadap 2%, dosis 2% terhadap 0,5% dan sebaliknya juga tidak terdapat perbedaan yang signifikan

($p > 0,05$). Pada hasil pengujian hari ke-7 (lihat lampiran 2) kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok dosis 0,5%, 1%, 2% begitu pula kelompok dosis 0,5%, 1%, 2% terhadap kelompok kontrol, kelompok dosis 0,5% terhadap 1%, dosis 1% terhadap 2%, dosis 2% terhadap 0,5% begitu pula sebaliknya juga tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Oleh karena itu, dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada setiap kelompok dosis yang dibandingkan pada hari ke-3 maupun hari ke-7.

5.2.5 Uji Korelasi Pearson

Uji korelasi pearson digunakan untuk membuktikan hubungan antara peningkatan dosis gel getah buah nangka terhadap penurunan jumlah sel neutrofil. Korelasi dapat positif dan negatif. Korelasi positif menunjukkan arah yang sama hubungan antar variabel. Artinya, jika variabel 1 besar maka variabel 2 semakin besar pula. Sebaliknya, korelasi yang bersifat negatif menunjukkan arah yang berlawanan, artinya jika variabel 1 besar, maka variabel 2 semakin kecil.

Pada uji korelasi pearson ini, H_0 yang di ajukan adalah tidak ada hubungan antara peningkatan dosis gel getah buah nangka terhadap penurunan jumlah sel neutrofil, sedangkan H_1 yang diajukan adalah ada hubungan antara peningkatan dosis gel getah buah nangka terhadap penurunan jumlah sel neutrofil.

Pengambilan keputusan statistik dari hasil uji pearson adalah dianalisis dengan ketentuan jika probabilitas atau

signifikansi $<0,05$, H_0 diterima artinya hubungan kedua variabel signifikan. Jika probabilitas atau signifikansi $>0,05$, H_1 diterima artinya hubungan kedua variabel tidak signifikan.

Perhitungan korelasi Pearson (lihat lampiran 2) terhadap data penelitian adalah nilai korelasi pada hari ke-3 sebesar 0,448 (negatif) dengan signifikansi 0,054, sehingga terdapat korelasi yang tidak signifikan dengan kekuatan hubungan korelasi yang moderate. Sedangkan nilai korelasi pada hari ke-7 sebesar 0,217 (negatif), dengan signifikansi 0,359, sehingga terdapat korelasi yang tidak signifikan dengan kekuatan hubungan korelasi yang lemah. Arah koefisien korelasi pada hari ke-3 dan hari ke-7 adalah negatif, sehingga pada pengujian ini membuktikan bahwa semakin besar dosis gel getah buah nangka yang diberikan, maka semakin menurun jumlah dari sel neutrofil.

5.2.6 Uji Korelasi Regresi

Uji korelasi regresi merupakan uji yang bertujuan untuk mengetahui lebih efektif pada hari keberapakah pemberian gel getah buah nangka terhadap jumlah sel neutrofil. Pada hasil pengujian korelasi regresi (lihat lampiran 2) pada hari ke-3 didapatkan hasil $R^2 = 0,201$ yang artinya bahwa pemberian gel getah buah nangka terhadap penurunan jumlah sel neutrofil berpengaruh sebesar 20,1%. Sedangkan, pada hari ke-7 didapatkan hasil $R^2 = 0,047$ yang artinya bahwa pemberian gel getah buah nangka terhadap penurunan jumlah sel neutrofil berpengaruh sebesar 4,7%.

Berdasarkan hasil pengujian tersebut, dapat disimpulkan bahwa pengaruh pemberian gel getah buah nangka terhadap jumlah sel neutrofil lebih efektif pada hari ke-3 dibanding hari ke-7.

5.2.7 Uji Independent T-test

Independent t-test merupakan uji statistika yang digunakan untuk mengetahui perbedaan signifikansi antara dua kelompok pada hari ke-3 dan hari ke-7 yang tidak saling berkaitan. Tidak saling berkaitan dapat diartikan bahwa penelitian ini dilakukan untuk dua subjek sampel yang berbeda. Nilai yang signifikan didapatkan apabila hasil angka signifikansi lebih kecil dari 0,05. Nilai *sig. (2-tailed)* < 0,05 dapat diartikan terdapat perbedaan signifikan pada kelompok hari ke-3 terhadap hari ke-7. Apabila nilai *sig. (2-tailed)* > 0,05 berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada hari ke-3 terhadap hari ke-7.

Berdasarkan hasil pengujian T-test (lihat lampiran 2) dalam kolom 't-test for Equality of Means' pada kelompok kontrol didapatkan hasil nilai *Sig. (2-tailed)* sebesar 0,059 ($p > 0,05$) sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan jumlah sel neutrofil hari ke-3 terhadap hari ke-7 pada kelompok kontrol. Kemudian, pada kelompok dosis 0,5% didapatkan hasil nilai *Sig. (2-tailed)* sebesar 0,071 ($p > 0,05$) sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan jumlah sel neutrofil hari ke-3 terhadap hari ke-7 pada kelompok 0,5%. Pada kelompok dosis 1% didapatkan hasil

nilai *Sig. (2-tailed)* sebesar 0,162 ($p > 0,05$) sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan jumlah sel neutrofil hari ke-3 terhadap hari ke-7 pada kelompok dosis 1%. Sedangkan, pada kelompok dosis 2% didapatkan hasil nilai *Sig. (2-tailed)* sebesar 0,015 ($p < 0,05$) sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan jumlah sel neutrofil hari ke-3 terhadap hari ke-7 pada kelompok dosis 2%.





BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh gel dari getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) terhadap penurunan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*). Pada penelitian ini pengamatan dilakukan pada hari ke-3 dan hari ke-7 pasca hewan coba dilakukan ulserasi. Satu hari setelah dilakukan induksi panas pada mukosa labial bawah tikus putih (*Rattus norvegicus*), lesi yang timbul menunjukkan gambaran klinis ulser yang sesuai dengan penjelasan Greenberg (2008) yaitu ulser traumatik sebagai lesi tunggal yang nyeri dengan permukaan merah atau putih-kekuningan dan tepi kemerahan.

Hasil dari analisis statistik dengan pengujian menggunakan *One-way* ANOVA menunjukkan bahwa pada hari ke-3 dan hari ke-7 rata-rata jumlah sel neutrofil getah nangka dengan dosis 0,5%, 1% dan 2% yang dibandingkan dengan kelompok kontrol tidak terdapat penurunan yang signifikan ($p > 0,05$). Hal ini terjadi dikarenakan adanya zat aktif pada kandungan getah buah nangka yang masih belum memberikan pengaruh untuk mempercepat proses penyembuhan ulser dan penurunan jumlah sel neutrofil. Oleh karena itu, untuk mempercepat proses penyembuhan ulser

dapat dilakukan dengan meningkatkan konsentrasi dosis getah buah nangka, karena penelitian Sulistiawati (2011) mengatakan bahwa semakin besar konsentrasi zat aktif yang diberikan maka semakin banyak menurunkan sel radang. Hal ini juga sesuai dengan hasil dari uji korelasi pearson didapatkan hasil arah korelasi yang ditunjukkan adalah negatif, baik pada kelompok tikus hari ke-3 maupun hari ke-7, sehingga semakin besar dosis gel getah buah nangka, maka semakin menurun pula jumlah dari sel neutrofil pada mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*). Peningkatan konsentrasi dosis ini dilakukan agar zat aktif yang terdapat dalam getah buah nangka dapat berpengaruh dalam penurunan jumlah sel neutrofil secara drastis, sehingga diharapkan dapat mempercepat proses penyembuhan ulser. Namun hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Stefanus (2015), yang mengatakan bahwa dosis 1% dapat dikatakan efektif sebagai anti jerawat secara *in vivo*. Pada penelitian Stefanus (2015) gelling agent yang digunakan berupa HPMC (*Hidroxy Propyl Metil Cellulose*), dimana pada penelitian ini menggunakan carbopol sebagai gelling agent. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Saraung (2018) menjelaskan bahwa HPMC memiliki sifat daya lekat yang lebih lama dibanding carbopol. Maka semakin lama daya lekat bisa dikatakan semakin baik juga sediaan gel tersebut. Sehingga dapat berfungsi secara maksimal pada penghantaran obatnya. Hal ini juga di perkuat oleh penelitian yang dilakukan

oleh Sari dkk (2016) yang mengatakan HPMC memiliki kestabilan sifat fisik lebih baik daripada basis gel lain termasuk carbopol.

Hasil Uji *Post Hoc* LSD (*Least Significance Differences*) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok pada hari ke-3 maupun pada hari ke-7. Hal ini diduga dikarenakan kemungkinan terhambatnya daya serap obat pada mukosa oleh saliva sehingga senyawa aktif tidak dapat terserap maksimal menjadi penyebab ketidaksesuaian dengan penelitian sebelumnya oleh Stefanus (2015) mengenai efektivitas gel getah buah nangka pada dosis 1% sebagai antijerawat secara *in vivo* pada permukaan kulit. Hal ini juga diduga dipengaruhi oleh faktor-faktor yang tidak diteliti. Faktor-faktor tersebut bisa diakibatkan dari kondisi tikus yang mempengaruhi tingkat absorpsi kandungan zat aktif pada getah buah nangka.

Hasil pengujian independent T-test menunjukkan hasil pada kelompok dosis getah buah nangka 2% pada hari ke-3 terhadap hari ke-7 menunjukkan hasil rata-rata penurunan sel neutrofil yang signifikan. Hal itu dikarenakan senyawa aktif flavonoid yang terkandung pada getah buah nangka pada dosis tersebut lebih banyak, sehingga flavonoid dapat menurunkan jumlah sel neutrofil lebih banyak kemudian proses inflamasi bisa lebih cepat. Namun pada dosis getah buah nangka 0,5% dan 1% senyawa aktif flavonoid pada dosis tersebut belum memberikan pengaruh yang maksimal dalam mempercepat

penyembuhan luka dan menurunkan jumlah sel neutrofil sehingga didapatkan hasil yang tidak signifikan. Sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil yang tidak signifikan, karena pada kelompok kontrol tidak mengandung senyawa aktif yang dapat mempengaruhi penurunan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser. Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Anis SA (2016) basis gel tidak mengandung zat aktif yang membantu proses penyembuhan luka.

Hasil analisis dari uji korelasi regresi menunjukkan bahwa pengaruh dari pemberian gel getah buah nangka terhadap penurunan jumlah sel neutrofil sebesar 20,1% pada hari ke-3 sedangkan pada hari ke-7 adalah 4,7%. Dari hasil ini menunjukkan bahwa peran dari pemberian gel getah buah nangka lebih besar pada hari ke-3 dibanding hari ke-7. Hal ini dikarenakan rata-rata sel neutrofil kelompok kontrol dengan perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 pada hari ke-7 mengalami penurunan namun perbedaan antar kelompok tidak jauh berbeda. Menurut Boateng (2007) pada hari ke-3 hingga 5 proses penyembuhan luka sudah mulai terjadi proses proliferasi jaringan pada mukosa bukal Tikus Wistar, sehingga rata-rata jumlah sel neutrofil lebih sedikit karena peran neutrofil pada fase proliferasi telah digantikan makrofag.

Getah nangka mengandung senyawa aktif yaitu flavonoid. Flavonoid termasuk dalam kelompok zat alami dengan variabel struktur fenolik dan banyak ditemukan dalam

struktur tanaman (Nijveldt *et al.*, 2001). Senyawa flavonoid secara khusus mampu menghentikan pembentukan dan pengeluaran zat-zat yang menyebabkan peradangan akibat reaksi alergi. Senyawa-senyawa yang termasuk dalam golongan flavonoid mempunyai efek dalam mempercepat inflamasi. Mekanisme antiinflamasi yang dilakukan oleh flavonoid dapat melalui beberapa jalur yaitu menghambat aktivitas enzim siklooksigenase dan lipooksigenase secara langsung yang menyebabkan penghambatan biosintesis prostaglandin dan leukotrien yang merupakan produk akhir dari jalur siklooksigenase dan lipooksigenase. Hal ini dapat menghambat akumulasi leukosit dan degranulasi netrofil sehingga secara langsung mengurangi pelepasan asam arakidonat oleh netrofil, serta menghambat pelepasan histamin. Pada kondisi normal leukosit bergerak bebas sepanjang dinding endotel. Selama inflamasi, berbagai mediator turunan endotel dan faktor komplemen menyebabkan adhesi leukosit ke dinding endotel. Pemberian flavonoid dapat menurunkan jumlah leukosit dan mengurangi aktivasi komplemen sehingga menurunkan adhesi leukosit ke endotel dan mengakibatkan penurunan respon inflamasi tubuh (Nijveldt dkk., 2001).



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) tidak berpengaruh terhadap penurunan jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada hari ke-3 maupun pada hari ke-7.
2. Rata-rata sel neutrofil pada mukosa labial tikus putih yang diaplikasikan basis gel tanpa getah sebesar 15,66 pada hari ke-3 dan 8,08 pada hari ke-7.
3. Rata-rata sel neutrofil pada mukosa labial tikus putih yang diaplikasikan gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) memiliki angka tertinggi pada dosis 0,5% hari ke-3 yaitu 11,1 dan mencapai angka terendah pada dosis 2% hari ke-7 yaitu 6,8.
4. Dosis gel getah buah nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) memiliki efek korelasi yang negatif, sehingga semakin besar dosis gel getah buah nangka, maka semakin menurun pula jumlah sel neutrofil pada proses penyembuhan ulser traumatik mukosa labial tikus putih (*Rattus norvegicus*).

7.2 Saran

Berdasarkan kekurangan yang ada pada penelitian ini, maka perlu diadakan penelitian yang lebih lanjut sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penambahan *time series* yaitu hari ke-1 pada penelitian selanjutnya untuk mengetahui pengaruh jumlah sel neutrofil pada penyembuhan ulser.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait kestabilan gel getah buah nangka pada penyimpanan jangka panjang.
3. sebelum dilakukan uji klinis pada manusia perlu dilakukan uji toksisitas untuk mengetahui dosis yang aman diberikan kepada manusia serta kemungkinan adanya efek toksik pada gel getah buah nangka.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. & Darijanto, S.T., 1993, *Teknologi Farmasi Likuida Dan Semi Solida*.112, Pusat Antar Universitas Bidang Ilmu Hayati ITB, Bandung.
- Anderson, J.M. 2000. The cellular cascades of wound healing. In J. E. Davies (Ed.), *Bone Engineering*. Toronto: em squared inc.,
- Anis, SA., 2016. Formulasi sediaan gel ekstrak etanol daun krinyuh (*Eupatorium odoratum L.*) sebagai penyembuh luka terbuka pada kelinci. Fakultas Farmasi. Universitas Muhamadiyah Surakarta.
- Anwari, 2003. Bersahabat dengan Hewan Coba. Edisi pertama, yogyakarta : Universitas Gajah Mada
- Arundina, I. 2003. Efek Anti inflamasi Catechin terhadap PMN yang Memfagosit Actinobacillus actinomycetemcomitan Penyebab Periodontitis. Majalah Kedokteran Gigi Dental Journal (Agustus: Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional III). Surabaya: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
- Arvian, M. Isidora, K. Dian, M. 2017. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Mangrove (*Avicenia marina*_ Terhadap Kesembuhan Ulkus Traumatikus. Bagian Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Hang Tuah

- Atik, N. Iwan JA. 2009. Perbedaan Efek Pemberian Topikal Gel Lidah Buaya (Aloe vera L) dengan solusi povidone iodine terhadap penyembuhan luka sayat pada kulit mencit (*Mus musculus*). Bagian histologi. Fakultas Kedokteran Padjajaran Bandung
- Babitha. sumathy, Carlos, and Ashok. 2006. *Jackfruit Seed – A Novel Substrate for the Production of Monascus Pigments through Solid-State Fermentation*. Food Technol. Biotechnol. 44. Brazil.
- Baratawidjaja, K.G., 2006, *Imunologi Dasar*, Edisi 7, hal 30-47, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Yogyakarta.
- Baratawidjaja, K. G. 2010. *Imunologi Dasar*. Edisi Ke-9. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. p179-195.
- Boateng JS, Matthews KR, Stevens HNE, and Eccleston GM. 2008. Wound Healing Dressing and Drug Delivery Systems: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 97(8): 2892- 2914
- Departement Kesehatan R.I. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makan. Bhrataru.
- Direktorat Gizi Departemen Kesehatan RI. 1981. *Daftar Komposisi Bahan Makanan*: Jakarta

- Field, A., Longman, L., and William, R.T. 2003. *Tyldesley's Oral Medicine*. London : Oxford University Press. p. 51 – 59.
- Fitranto, A. Priyo, S. 2017. Rebusan Daging Mahkota Dewa (Phaleriamacrop(scheff.) Boerl.) Meregenerasi Sel Pulau Langerhans pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) diabetes. Fakultas Kedokteran Universitas Jendral Soedirman University.
- Gargetal, A., D. Aggarwal, S. Garg, dan A. K. Sigla. 2002. Spreading of Semisolid Formulation. USA: Pharmaceutical Technology. Pp. 84-104.
- Galyleia, M. et all. 2011. Experimental model of traumatic ulcer in the cheek mucosa of rats. Research performed at laboratory of oral patology, Dental Clinic College, Federal University of Ceara (UFC) Brazil.
- Grace, Natalia. 2012. *Uji Efek Analgesik Ekstrak Etanol Daun Sisik Naga Pada Mencit yang Diinduksi Asam Asetat. Skripsi. FMIPA UI*
- Greenberg, M.S. and Glick, M. 2003. *Burket's Oral Medicine: Diagnosis and Treatment 10 The d. Ontario : BC Decker Inc. p.51 ; 63 – 68.*
- Gurtner, G.C. 2007. Wound healing, normal and abnormal. In: Thorne CH, Beasley, R.W., Aston, S.J., Bartlett, S.P., Gurtner, G.C., Spear, S.L. (Eds). *Grabb and Smith's plastic surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; p:15-22.

- Guyton A.C. and J.E. Hall 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Jakarta: EGC. 74,76, 80-81, 244, 248, 606,636,1070,1340
- Gupta S.C., Kim J.H., 2012. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey, *Blood*, 119:651–665.
- Herlina, kartikasari. 2016. Pengaruh Gel Ekstrak Etanol Daun Kamboja (*Plumeria acuminata*) terhadap Jumlah Limfosit pada Proses Penyembuhan Ulser Mukosa *Rattus norvegicus*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
- Hidayat, Hanum, Ismail. 2015. Efektivitas Daya Hambat Dan Daya Bunuh Bakteri Ulkus Traumatikus Pada Mukosa Mulut Dengan Berbagai Konsentrasi Propolis (*Trigona sp.* Medali Jurnal Volume 2 edisi 1. Media Dental Intelektual
- Houston, G. 2009. *Traumatic Ulcers*. Available online at <http://emedicine.medscape.com/>
- Jordan, Richard, C. K., *et al.* 2004. *A color Handbook of Oral Medicine*. Thieme.New York
- Junqueira L.C., J.Carneiro, R.O. Kelley. 2007. *Histologi Dasar*. Edisi ke-5. Tambayang J., penerjemah. Terjemahan dari *Basic Histology*. EGC. Jakarta
- Jusuf, Ahmad Aulia. 2009. *Histoteknik Dasar*. Bagian Histologi Fakultas Kedokteran. Jakarta: Universitas Indonesia

- Krinke. 2000. *The Laboratory Rat*. London: Academic Press
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi Ketiga. Vol III. Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi. Jakarta: UI Press; hal. 1355.
- Larasaty, Widya. 2013. Uji Antifertilitas Ekstrak Etil Asetat Biji Jarak Pagar (*Jatropha Curcas L.*) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*) Galur Sprague Dawley secara In Vivo. Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah
- Langlais and Miller. 2000. *Atlas Berwarna Kelainan Rongga Mulut yang Lazim*. Jakarta: Hipokrates
- Lanny, Ratnawatie, Hermien. 2015. Manfaat Xantone Terhadap Kesembuhan Ulkus Rongga Mulut Dilihat Dari Jumlah Sel PMN dan Fibroblast. *ODONTO Dental Journal*. Volume 2. Nomer 2.
- Laskaris, G. 2006. *Pocket Atlas of Oral Disease 2nd edition*. Newyork : Thieme
- Lorentz, H. P., Longaker, M. T. 2006. *Wound Healing: Repair Biology and Wound and Scar Treatment*. In: Mathes, S. J. and Hentz, V. R., (Eds). *Plastic surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 209-234
- MIMS. 2009. Aloclair. Available online at <http://mims.com/>

- Miranti, 2009. Pengaruh Konsentrasi Minyak Atsiri Kencur (Kaempferia galangan)dengan Basis Salep larut Air terhadap Sifat Fisik Salep dan Daya Hambat Bakteri Staphylococcus aureus secara In Vitro (skripsi). Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhamadiyah.
- Neville B. W., Damm D. D., Allen C. M., Bouquot J. E. 2002. *Oral and Maxillofacial Pathology*. St Luis, Mo, USA: Sanders;
- Nijveldt, R. J., E. van Nood, D.E.C. van Hoorn, P.G. Boelens, K. van Norren. 2001. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications.
- P.A.M. van Leeuwen. 2001. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *American Journal of Clinical and Nutrition* 74: 418-425.
- Paisal. 2014. *Kenalog in Orabase*. Available online at <http://www.kerjanya.net/faq/8037-kenalog-in-orabase.html/>
- Plasket. 2008. *The healing Properties of Aloe vera*. Available online at <http://www.dietahoodia.com/>
- Pratiwi, M. 2010. Efek Ekstrak Lerak (*Sapindus rarak* Dc) 0,01% terhadap Penurunan Sel-Sel Radang pada Tikus Wistar Jantan (Penelitian In Vivo). Skripsi. Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara. Medan.

- Rajendra. *et all.* 1995, Curcuminoids Antioxidant Phytonutrients, *Nutriscience Publisher*, Piscataway, New Jersey, 1-78.
- Ratna IDA. 2008. Kemampuan Morrinda Citrifolia L. dalam Meningkatkan Sel Radang pada Rongga Mulut Mencit yang Diinduksi Luka Tusuk. *Majalah kedokteran Gigi Universitas Airlangga. Dental Journal* h. 321 – 325
- Redha, Abdi. 2010. Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis. *Jurnal Belian* Vol. 9. 196 – 202
- Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. 2008. *Oral Pathologic Correlations*. 5th edition. St. Louis: WB Saunders. P. 24-21
- Ren, W., Qiao, Z., Wang, H., Zhu, L., and Zhang, L. 2003, Flavonoid: Promising Anticancer agents, *med res Review*, 2(4): 519-534,
- Rukmana, R., 1997. *Budi Daya Nangka*. karisma, Yogyakarta
- Sari R, Nurbaeti SN, Pratiwi L. 2016. Optimasi Kombinasi Karbopol 940 dan HPMC Terhadap Sifat Fisik Gel Ekstrak dan Fraksi Metanol Daun Kesum (*Polygonum minus* Huds.) dengan metode Simplex Lattice Design Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak
- Saraung V, Paulina V. Yamlea, Gayatri Citraningtyas. 2018. Pagaruh Variasi Basis Karbopol dan HPMC Pada Formulasi Gel Ekstrak Etanol Daun Tapak Kuda

(*Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br. dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap *Staphylococcus aureus*. Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT Vol. 7 No. 3 AGUSTUS 2018 ISSN 2302 – 2493. Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado

Scully C (2003). The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc vol. 134: pp 200-207

Septiani, S., N. Wathoni dan S. R. Mita. (2011). Formulasi Sediaan Masker Gel Antioksidan Dari Ekstrak Etanol Biji Melinjo (*Gnetum GNETUM* Linn.). Universitas Padjadjaran .Bandung.

Setianingtyas D., Hardiano I. K., Sarianoferni. 2012. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Ganggang Coklat (Paeophyceae) Jenis Sarrgassum sp. Terhadap Jumlah Limfosit pada Ulkus Traumatikus.* Departement Ilmu Penyakit Mulut. Surabaya : Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah

Siswanto. 2015. *Formulasi Sediaan Gel Serbuk Getah Buah Nangka (Artocarpus heterophyllus) dan Uji Efektivitasnya terhadap Staphylococcus aureus secara In Vitro.* Jurnal Farmasi dan Ilmu Farmasi Universitas Pancasila.

Skidmore-Roth, L., 2014, *Mosby's 2014 Nursing Drug Reference*, Elsevier, Missouri.

- Sloane, Ethel. 2003. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Pemula*. Penerbit Buku Kedokteran, EGC: Jakarta
- Stefanus. 2015. *Formulasi dan Uji Efektivitas Sediaan Gel Topikal Serbuk Kering Getah Buah Nangka (Artocarpus heterophyllus Lamk.) sebagai Antijerawat secara In Vivo*. Jurnal Farmasi dan Ilmu Farmasi Universitas Pancasila.
- Suhartati, T. 2001. *Senyawa Fenol Beberapa Spesies Tumbuhan Jenis Cempedak Indonesia*. (Disertasi). Bandung.
- Suling, Tumewu, Soerwantoro., Damayanto. 2013. Angka kejadian lesi yang diduga sebagai Stomatitis Aftosa Rekuren pada mahasiswa Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi. *Jurnal Kedokteran Gigi*
- Sulistiawati, N. 2011. "Pemberian Ekstrak Daun Lidah Buaya (*Aloe Vera*) Konsentrasi 75% Lebih Menurunkan Jumlah Makrofag Daripada Konsentrasi 50% Dan 25% Pada radang Mukosa Mulut Tikus Putih Jantan"(penelitian pendahuluan). Denpasar.Universitas Udayana.
- Sundaram, C., Seeram, N., dan Shishodia, S., 2007, Curcumin-Biological and Medicinal Properties, Dalam : *Turmeric: The Genus Curcuma*, 299, CRC Press, USA.

- Suprapti, Lies. 2004. *Dasar – dasar Teknologi Pangan*. Surabaya: Penerbit Vidi Ariesta
- Tihomir, G. et al. 2012. Sutures Enriched with adipose-derived stem cells decrease the local acute inflammation after tracheal anastomosis in a murine model. *European Journal of Cardio Thoracic Surgery* 42 e40-e47.
- Trinihidayati. 2009. Kajian polimer dalam getah nangka (*Artocarpus heterophyllus lamk*). Thesis. Tiddak Diterbitkan. Perpustakaan Pusat Universitas Gajah Mada Yogyakarta
- Vieira, R.P. 2009. Physical and Physicochemical Stability Evaluation of Cosmetic Formulations Containing Soybean Extract Fermented by *Bifidobacterium animalis*. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45(3): 515-525
- Widiartini, et al. 2013. Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Tersertifikasi dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium. Jakarta: Ditjen DIKTI KEMDIKBUD RI.
- Wathoni Rusdiana T. Hutagaol R Y., 2009. Formulasi Gel antioksidan Ekstrak Rimpang Lengkuas dengan menggunakan basis Aqupec 505 Hv. Skripsi. Universitas Padjajaran. Bandung.
- Zukesti Effendi. Peranan Leukosit Sebagai Anti Inflamasi Alergik Dalam Tubuh. Bagian Histologi Fakultas

Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Medan,
Sumatera Utara. 2003



